

**MYOKARDIALE AKTOMYOSINMECHANIK
SPONTAN HYPERTONER RATTEN
UNTER ANTIHYPERTENSIVER LANGZEITTHERAPIE**

HUBERT MEYRL

1982

*Bess
München*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0094

Aus der Medizinischen Klinik I der Ludwig-Maximilians-
-Universität München, Klinikum Großhadern
Direktor: Prof.Dr. G.Riecker

Myokardiale Aktomyosinmechanik spontan hypertoner Ratten
unter antihypertensiver Langzeittherapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubert Meyrl

aus
Bad Aibling

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. E. Strauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Riecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Mai 1985

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

1.1	Die spontan hypertone Ratte als Modell für die essentielle Hypertonie des Menschen	1
1.2	Veränderungen des Herzmuskels und der Hämodynamik bei der Ratte mit essentieller Hypertonie	1
2	Fragestellung	4
3	Grundlagen der Muskelkontraktion	
3.1	Strukturelle Untersuchungen	5
3.2	Funktionelle Untersuchungen	
3.2.1	Das Zwei-Komponenten-Modell	5
3.2.2	Das Querbrücken-Modell	9
4	Grundlagen der Dehnungsaktivierung	
4.1	Das Phänomen der Dehnungsaktivierung	13
4.2	Charakteristischer Spannungsverlauf nach schneller Dehnung	16
4.2.1	Dehnungssynchroner Spannungsanstieg T_1 (Phase 1)	16
4.2.2	Schneller Spannungsabfall (Phase 2)	17
4.2.3	Verzögerter Spannungsanstieg (Phase 3)	17

B. METHODIK

5.1	Versuchskollektive	19
5.2	Inkubationslösungen	20
5.3	Glycerinbehandlung von Muskelgewebe	21
5.4	Versuchsapparatur	21
5.5	Versuchsdurchführung	23
5.6	Versuchsauswertung	24
5.7	Verzeichnis der Reagentien	26

C. ERGEBNISSE

6	Experimente zur Ermittlung der optimalen Versuchsbedingungen	27
6.1	Einfluß der Kreatinkinaseaktivität auf die isometrische Spannungsentwicklung und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs	27
6.2	Einfluß der Kreatinphosphatkonzentration auf die isometrische Spannungsentwicklung und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs	27
7.	Versuche zu den mechanischen und kontraktile Eigenschaften der Aktomyosinpräparate	
7.1	Einfluß der Abmessungen der Muskelfaserpräparate auf deren isometrische Spannungsentwicklung und Stiffness	32
7.2	Einfluß der Dehnungsamplitude auf die Stiffness der Muskelfaserpräparate und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs	32
7.3	Einfluß der Ca-Ionen-Konzentration auf die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs	32
8.1	Veränderungen von Körpergewicht, linksventrikulärer Muskelmasse und der Herz- Körpergewichts- Relation unter chronisch antihypertensiver Therapie	35
8.2	Veränderungen der Hämodynamik unter chronisch antihypertensiver Therapie	35
9	Einfluß einer antihypertensiven Langzeittherapie auf mechanische und kontraktile Eigenschaften der Aktomyosinpräparate	
9.1	Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die isometrische Spannungsentwicklung der Muskelpräparate	39
9.2	Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die Stiffness der Muskelpräparate	39
9.3	Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs	44
D.	DISKUSSION	47
10	Zur funktionellen Isolierung kontraktiler Proteine	48

11	Versuche zum ATP-restituierenden-System Kreatinphosphat/Kreatinkinase	49
11.1	Ermittlung der optimalen Kreatinkinaseaktivität	50
11.2	Ermittlung der optimalen Kreatinphosphatkonzentration	50
12	Versuche zur Charakterisierung der kontraktile Eigenschaften der Aktomyosinpräparate	52
12.1	Abhängigkeit der isometrischen Spannungsentwicklung und der Stiffness von den Abmessungen der Präparate	52
12.2	Abhängigkeit der dehnungsinduzierten Kontraktionsgeschwindigkeit von der Dehnungsamplitude und der Ca-Ionen-Konzentration	52
13	Mechanische und kontraktile Eigenschaften myokardialer Aktomyosinpräparate unter antihypertensiver Langzeittherapie	
13.1	Isometrische Spannungsentwicklung der Myokardpräparate unbehandelter und behandelter SHR sowie unbehandelter WKY-Ratten	55
13.2	Stiffness der Aktomyosinpräparate unbehandelter und behandelter SHR sowie unbehandelter WKY-Ratten	56
13.3	Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs der Aktomyosinpräparate unbehandelter und behandelter SHR	57
E. ZUSAMMENFASSUNG		62
F. LITERATURVERZEICHNIS		64
G. LEBENSLAUF		76

A. EINLEITUNG

1.1 Die spontan hypertone Ratte als Modell für die essentielle Hypertonie des Menschen

Die essentielle Hypertonie stellt beim Menschen die häufigste Form der Druckbelastung des linken Ventrikels dar. Als kardi-ale Spätkomplikation kommt es zur koronaren Herzkrankheit und - parallel zur Dilatation des linken Ventrikels - zur Herzinsuffizienz (103).

Es bestand deshalb das Interesse an einem Tiermodell der essen-tiellen Hypertonie des Menschen, um Entstehung, Auswirkungen und Möglichkeiten der Therapie der Hochdruckkrankheit genauer untersuchen zu können.

1963 gelang Okamoto und Aoki (71) die Zuchtung spontan hyper-toner Ratten (SHR), deren Bluthochdruck genetisch determiniert ist. Die allmähliche Entwicklung des Hochdrucks, die hämodynami-schen und vaskulären Veränderungen sowie die neuralen und renalen Einflüsse sind vergleichbar mit den Verhältnissen bei der menschlichen essentiellen Hypertonie (107).

Trotz kontroverser Diskussion (64) ist dieses Tiermodell des-halb geeignet für experimentelle Untersuchungen zur essentiellen Hypertonie und deren Sekundärveränderungen (107).

1.2 Veränderungen des Herzmuskels und der Hämodynamik bei der Ratte mit essentieller Hypertonie

Unbehandelte SHR entwickeln eine zunehmende Linksherzhypertro-phie, sodaß bis zu einem Alter von etwa 50 Wochen eine normale Pumpfunktion des Herzens - verglichen mit normotonen Kontroll-ratten - aufrecht erhalten werden kann. Jenseits dieses Alters

nehmen Auswurffrac tion, Herzindex und isotonische Verkürzungs-
geschwindigkeit ab, Steifigkeit und Wandspannung des linken
Ventrikels dagegen nehmen zu (11, 12, 74, 75, 76).

Nachdem man chronischen Bluthochdruck und Herzhypertrophie als
prädisponierende Faktoren zur Entstehung der Spätkomplikationen
koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz betrachtet (53,
104, 108), wurde am Tiermodell der SHR untersucht, ob durch
blutdrucksenkende Langzeittherapie die Entstehung der links-
ventrikulären Hypertrophie und die Verschlechterung der myo-
kardialen Pumpfunktion in höherem Alter beeinflußt werden
kann.

Die bisher vorliegenden Studien zeigten, daß eine antihyperten-
sive Langzeittherapie von SHR nicht nur die Entstehung einer
druckbedingten Herzhypertrophie verhindern kann (Hypertrophie-
prävention) (68, 69, 96), sondern auch bei bereits vorhandener
Hypertrophie zu einer Abnahme der kardialen Muskelmasse führen
kann (Hypertrophieregression) (94, 95).

Dabei ergaben sich Hinweise dafür, daß der Grad der Hypertro-
pieprävention und -regression nicht nur vom Ausmaß der Druck-
senkung abhängt, sondern zusätzlich von Veränderungen der Hä-
modynamik (Herzzeitvolumen, Herzfrequenz) und möglicherweise
auch von pharmakonspezifischen Einflüssen:

So gelang unter Hydralazintherapie zwar eine Senkung des er-
höhten Blutdrucks, die Entstehung der linksventrikulären Hy-
pertrophie konnte jedoch nicht verhindert werden (68, 94). Bei
gleicher Blutdrucksenkung verhinderte dagegen eine Therapie
mit α -Methyldopa sowie mit der Kombination von Hydralazin und
Metoprolol die Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie
(68, 94).

Untersuchungen an isoliertem Ventrikelmyokard (Papillarmuskel,
Trabekel) in vitro zeigten, daß die isometrische und isotoni-
sche Kontraktionsgeschwindigkeit von hypertrophiertem Myokard

kleiner ist als die von normalem Myokard (8,27, 50, 61). Biochemische Untersuchungen ergaben für Myokard aus hypertrophierten Herzen eine signifikant niedrigere Myosin-ATPase-Aktivität als für Muskelpräparationen aus Normalherzen (6, 48, 61, 62, 85, 90).

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen, die eine veränderte Kontraktilität von hypertrophiertem Myokard nachweisen, konnte in Untersuchungen zur Aktomyosinmechanik von SHR und normotonen WKY-Ratten gefunden werden, daß die Geschwindigkeit der Querbrückenrotation bei den SHR in allen Altersstufen kleiner ist (89). Wegen der genetischen Unterschiede zwischen diesen beiden Tierkollektiven ließ sich jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen Blutdruck und Herzhypertrophie einerseits und Querbrückenrotationsgeschwindigkeit andererseits nicht nachweisen.



2 Fragestellung

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse (1.2) ist gesichert, daß durch eine antihypertensive Therapie von SHR eine wirksame Behandlung des Bluthochdrucks zusammen mit einer Hypertrophieprävention bzw. -regression möglich ist, und daß eine Herzhypertrophie mit Veränderungen der myokardialen Kontraktilität einhergehen kann.

Damit stellt sich die Frage, ob es unter einer antihypertensiven Langzeittherapie von SHR neben den Einflüssen auf den Gesamtmuskel auch zu einer Veränderung der myokardialen Aktomyosinmechanik kommt.

In dieser Arbeit führten wir Untersuchungen zur myokardialen Aktomyosinmechanik unbehandelter und behandelter SHR sowie unbehandelter normotoner WKY-Ratten durch, um insbesondere folgende Fragen zu beantworten:

- Gibt es Unterschiede in der Aktomyosinmechanik von SHR und WKY-Ratten, die auf blutdruckbedingte Veränderungen zurückgeführt werden können?
- Kommt es durch eine antihypertensive Langzeittherapie von SHR zu einer Änderung der isometrischen Spannungsentwicklung und der Faserstiffness myokardialer Aktomyosinpräparate?
- Treten unter einer antihypertensiven Langzeittherapie von SHR Veränderungen in der Kontraktionskinetik myokardialer Aktomyosinpräparate auf?

3 Grundlagen der Muskelkontraktion

3.1 Strukturelle Untersuchungen

Erstmals zeigten H.E.Huxley und Hanson (39) und A.F.Huxley und Niedergerke (40), daß ein Muskel sich kontrahiert durch Ineinandergleiten von zwei sich verzahnenden Filamenten, deren Länge selbst dabei unverändert bleibt (Gleitfilament-Theorie). Es handelt sich um dünne, vorwiegend aus Aktin und dicke, vorwiegend aus Myosin bestehende Filamente (Abb. 1).

Aktin ist ein globuläres Protein mit einem Molekulargewicht von 45 000 Dalton. Die Aktinmonomere sind in Form einer Doppelhelix angeordnet, in die die Regulatorproteine Tropomyosin (TM) und Troponin (TN) zur Steuerung der kontraktile Aktomyosin-ATPase eingebaut sind (18, 54) (Abb. 2).

Troponin besteht aus drei Untereinheiten, einer TM bindenden (TN-T), einer Ca-Ionen bindenden (TN-C) und einer ATPase hemmenden Komponente (TN-I) (15, 23, 28, 73).

Myosin, ein Protein mit einem Molekulargewicht von 500 000 Dalton, ist aufgebaut aus einem globulären Kopf und einem α -helicalen Schwanz (54, 60, 73). Durch enzymatische Spaltung läßt sich das Myosin aufspalten in das leichte L-Meromyosin (LM), welches das Rückgrat des Myosins bildet, und das schwere H-Meromyosin (HMM), das morphologische Substrat einer Querbrücke. Das HMM besteht seinerseits aus zwei globulären Köpfen (HMM-S₁) und einem helicalen Halsteil (HMM-S₂) (42, 59) (Abb. 3).

3.2 Funktionelle Untersuchungen

3.2.1 Das Zwei-Komponenten-Modell

Hill begründete 1938 die Theorie, daß ein Muskel aus einem kon-

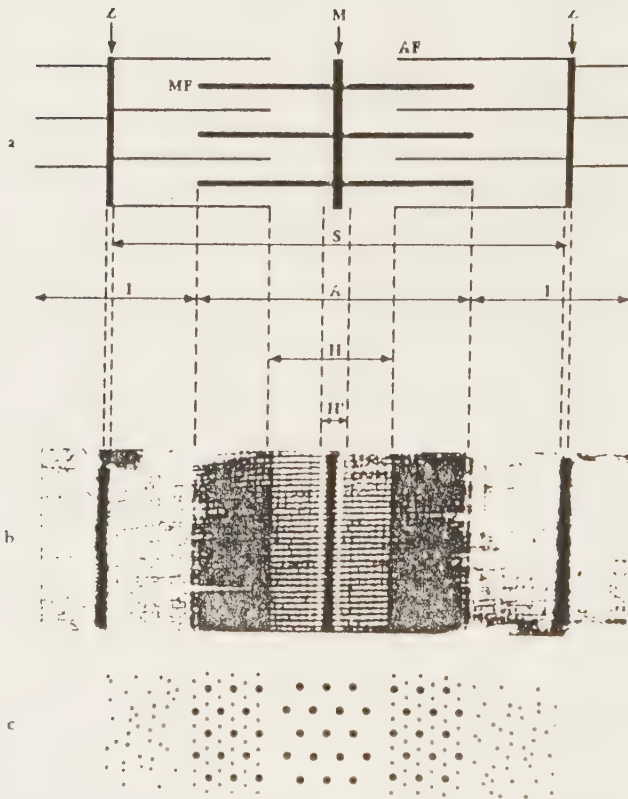


Abb. 1

Elektronenmikroskopische Aufnahme (b) eines Längsschnittes durch ein Sarkomer des Skelettmuskels und schematische Darstellung der Anordnung der kontraktilen Elemente (a,c). MF = Myosinfilament, AF = Aktinfilament, Z = Z-Membran, M = M-Linie, S = Sarkomerlänge, A, I, H, H' = Bezeichnung der Banden. (Aus Mannherz und Goody, 60)

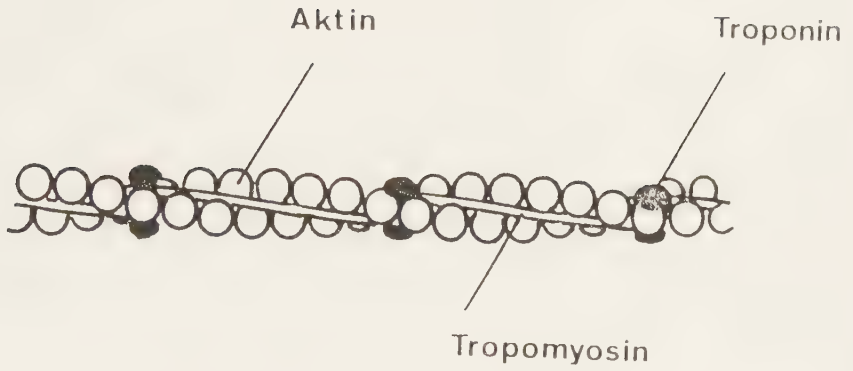


Abb. 2

Schematische Darstellung des dünnen Filaments.

(Aus Ebashi, 14)

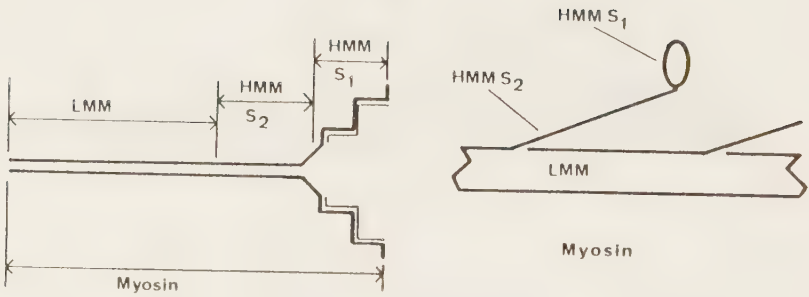


Abb. 3

Schematische Darstellung des Myosinfilaments.

LMM = light meromyosin, HMM-S₁ = Untereinheit S₁ des heavy meromyosin, HMM-S₂ = Untereinheit S₂ des heavy meromyosin
(Aus Mannherz und Goody, 60, bzw. Huxley, 44)

traktilen Element (CE) in Serie mit einem ungedämpften elastischen Element (SEC) aufgebaut ist (37). Diese Modellvorstellung ist im Prinzip auch heute noch gültig.

3.2.2 Das Querbrücken-Modell

A.F.Huxley entwickelte 1957 die Vorstellung, daß die Querbrücken durch zyklische Interaktion mit den Aktinfilamenten die Verschiebung der Filamente relativ zueinander bewirken (41). Es wurden zwei Zustände postuliert, der eine mit vom Aktin losgelösten, der andere mit am Aktin angehefteten, krafterzeugenden Querbrücken. Die SEC wurde als ein Teil der Querbrücke angenommen.

Dieses Modell wurde insofern weiterentwickelt, als die Anheftung der Querbrücke und die Kraftentfaltung in mindestens zwei getrennten Schritten erfolgt (Drei-Zustands-Modell) (45, 46, 51) (Abb. 4).

Auf Grund weiterer Untersuchungen ergab sich, daß auch die abgelöste Querbrücke zumindest zwei Phasen durchläuft, sodaß man heute von einem Vier-Zustands-Modell des Querbrückenzyklus ausgeht (2, 16, 77) (Abb. 5):

Danach kommt es zunächst zu einer langsamen Konformationsänderung der abgelösten Querbrücke (Zustand $M=D$), die eine Umformung des refraktären Zustandes $M=D$ in den nicht refraktären Zustand $M+D$ erbringt. Refraktär bedeutet, daß eine Anheftung der Querbrücke an das Aktinfilament nicht möglich ist. Diese Konformationsänderung ist zugleich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Querbrückenzyklus.

Anschließend erfolgt die Anheftung der bindungsfähigen Querbrücke (Zustand $M+D$) an das Aktinfilament (Zustand $AM+D$), wobei der Winkel zwischen Querbrückenkopf und -hals unverändert 90° beträgt. Hierbei wird keine Kraft erzeugt, jedoch einer Dehnung des Muskels Widerstand entgegengesetzt.

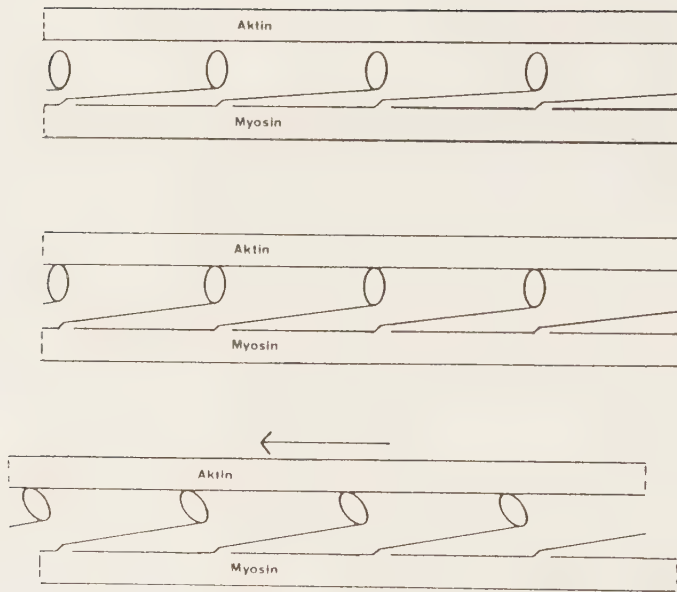


Abb. 4

Schema der Querbrückenbewegung (Drei-Zustands-Modell).

Die Verschiebung der Filamente gegeneinander erfolgt durch Abwinklung der angehefteten Querbrückenköpfe gegenüber den Querbrückenhälsen.

(Nach Huxley, 44)

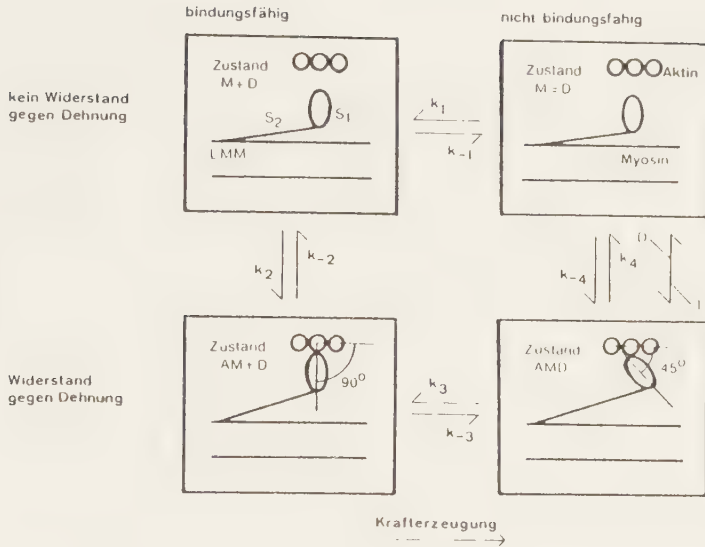


Abb. 5

Vier-Zustands-Modell des Querbrückenzyklus.

Die vier stabilen Stadien der Aktin-Myosin Interaktion sind dargestellt. Der Übergang von Zustand M=D in Zustand M+D ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Querbrückenzyklus. A = Aktinmonomer, M = Myosin, Querbrückenkopf (HMM- S_1), T = ATP, D = ADP + P, LMM = light meromyosin, S_1 = heavy meromyosin, Untereinheit S_1 , S_2 = heavy meromyosin, Untereinheit S_2 , "=" und "+" = verschiedene Konformationen des Myosins, k_i = Ratenkonstante des Übergangs zwischen zwei Stadien (Nach Eisenberg und Hill, 16)

Im dritten Schritt kommt es durch eine erneute Konformationsänderung in der Querbrücke zu einer Abwinkelung des Querbrückenkopfes gegenüber dem Querbrückenhals auf 45° (Zustand AMD) und damit zur Anspannung des serienelastischen Elements (SEC, entspricht HMM-S₂). Die rücktreibende Kraft der gespannten SEC bewirkt, je nach den äußeren Bedingungen, eine isometrische Kraftentwicklung oder das Ineinandergleiten der Filamente bei Muskelverkürzung.

Zuletzt löst sich die angeheftete Querbrücke (Zustand AMD) unter Energieverbrauch, d.h. Spaltung eines ATP-Moleküls, wieder vom Aktinfilament ab und kann einen neuen Zyklus durchlaufen (Zustand M=D).

Nach diesem Vier-Zustands-Modell wird nur beim Übergang von Zustand AM+D auf Zustand AMD Kraft erzeugt, während beide Zustände einer Dehnung des Muskels Widerstand entgegensetzen, wobei die SEC angespannt wird. Als direkte Folge der ATP-Spaltung (Übergang von Zustand AMD auf Zustand M=D) wird keine Kraft erzeugt.

Die Gültigkeit dieses Modells wird unterstützt durch zahlreiche Untersuchungen, u.a. Abhängigkeit der isometrischen Kraft vom Überlappingsgrad der Filamente (22), Lokalisation der ATP-Spaltung auf den Querbrückenköpfen (HMM-S₁) (13, 54, 80, 90, 112, 114), Strukturanalysen (7,43) und mechanische Untersuchungen (21, 25, 34, 56).

Auf Grund dieser Ergebnisse dient das Vier-Zustands-Modell in dieser Arbeit als Grundlage der Diskussion über die Aktomyosinmechanik.

4 Grundlagen der Dehnungsaktivierung

4.1 Das Phänomen der Dehnungsaktivierung

Die Frequenz der Flügelschlagbewegung übersteigt bei vielen Insekten bei weitem die Zahl der Aktionspotentiale, die unter Berücksichtigung der Refraktärzeit ausgelöst werden können. Die Kontraktionen erfolgen vielmehr durch rhythmische Dehnungen der einmal aktivierten Flugmuskulatur mittels der elastischen Gegenkräfte des Insektenthorax (49, 79).

Dieses Phänomen der Dehnungsaktivierung - bei konstanter Ca^{2+} -Ionen-Konzentration erfolgt durch die schnelle Dehnung eines kontraktionsfähigen Muskels eine Kontraktion - ist jedoch keine alleinige Eigenschaft der Insektenflugmuskulatur, sondern eine Grundeigenschaft von Herz- und Skelettmuskulatur (29, 30, 97, 98, 99, 100).

Eine schnelle rechteckförmige Dehnung eines kontraktionsfähigen Muskelpräparates innerhalb weniger Millisekunden führt zu einem charakteristischen mehrphasigen Spannungsverlauf, am Herzmuskel zuerst beschrieben von Steiger 1971 (97).

Der Spannungsverlauf ist gekennzeichnet durch einen initialen Spannungsanstieg, synchron mit der Dehnung (Phase 1), gefolgt von einem schnellen Spannungsabfall (Phase 2), an den sich ein verzögerter Spannungsanstieg anschließt (Phase 3). Zuletzt erfolgt ein langsamer Spannungsabfall (Phase 4) (99, 100) (Abb. 6, 7).

Die aktiven und passiven Eigenschaften der Querbrücken sind für diesen charakteristischen Spannungsverlauf verantwortlich (2, 30, 45, 84, 111).

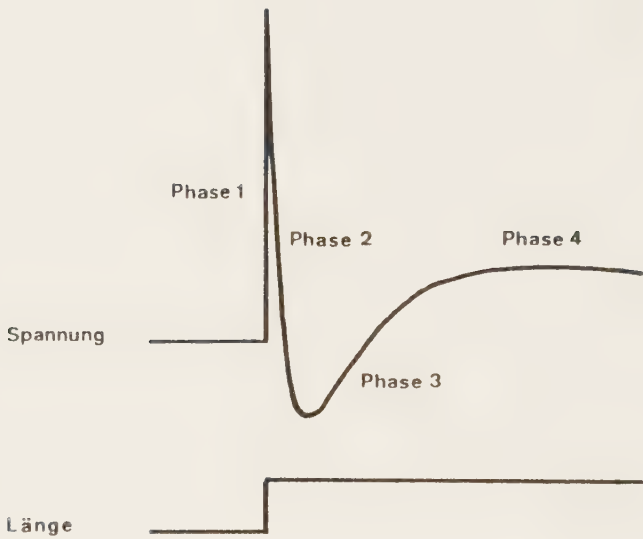


Abb. 6

Schematische Darstellung des charakteristischen Spannungsverlaufs nach Dehnungsaktivierung.



Abb. 7

Originalregistrierung des charakteristischen Spannungsverlaufs nach schneller Dehnung.

T_o = isometrische Ausgangsspannung, L_o = Ausgangslänge

4.2 Charakteristischer Spannungsverlauf nach schneller Dehnung

4.2.1 Dehnungssynchroner Spannungsanstieg T_1 (Phase 1)

Der initiale Spannungsanstieg T_1 ist ein Ausdruck der SEC eines Muskels (2, 45). Diese ist in den Querbrücken selbst lokalisiert, welche durch die schnelle Längenänderung gedehnt werden (46, 77, 113). Die SEC zeigt ein lineares elastisches Verhalten im Bereich von Dehnungsamplituden bis 1.5 % der Ruhelänge l_0 eines Muskelpräparates und genügt damit dem Hooke'schen Gesetz (Spannung proportional zur Dehnungsamplitude) (20, 21, 34, 35, 45, 46, 98, 113).

Der dehnungssynchrone Spannungsanstieg T_1 , auch Stiffness genannt nach Huxley und Simmons (45), ist damit in dieser Versuchsanordnung abhängig von der entwickelten isometrischen Ausgangsspannung T_0 , der Zeitdauer der schnellen Dehnung und der Dehnungsamplitude:

Da der Beitrag einer einzelnen Querbrücke zur Muskelkraft als konstant angesehen werden darf, kann nur über eine Erhöhung der Anzahl der pro Zeiteinheit angehefteten Querbrücken ein Kraftanstieg erfolgen (34). Dies führt zu einem direkt proportionalen Anstieg der Stiffness, wenn das Hooke'sche Gesetz gilt (s.o.) und keine Artefakte, z.B. bei der Fixierung der Präparate, vorliegen (55). Der dehnungssynchrone Spannungsanstieg T_1 ist damit ein Maß für die Anzahl der pro Zeiteinheit angehefteten Querbrücken.

Daneben beeinflußt die Zeitdauer der schnellen Dehnung die Stiffness. Bereits während der Dehnung löst sich ein Teil der Querbrücken vom Aktinfilament ab und führt damit zu einer Unterschätzung des wahren Wertes. Dieser Fehler ist umso ausge-

prägender, je langsamer die Dehnung erfolgt. Wegen dieser als Truncation bezeichneten Erscheinung (45) können nur Untersuchungen mit gleicher Zeitdauer der schnellen Dehnung miteinander verglichen werden (21, 34, 35, 86).

Da die Geschwindigkeit des schnellen Spannungsabfalls (Phase 2) mit steigender Dehnungsamplitude zunimmt (21,100), führt eine große Amplitude zu einer weiteren Unterschätzung der Stiffness und gibt damit eine Erklärung für das scheinbare Abweichen der SEC vom linearen Verhalten bei Amplituden größer als 1.5 % der Ausgangslänge L_0 .

4.2.2 Schneller Spannungsabfall (Phase 2)

Der schnelle Spannungsabfall (Phase 2) erfolgt durch eine Rotation der Querbrücken, währenddessen sie am Aktin angeheftet bleiben (45).

Neuere Untersuchungen sprechen für einen zweiphasigen Verlauf: Zuerst kommt es möglicherweise durch ein visköses Element der kontraktilen Proteine zu einem raschen Spannungsabfall, dessen Geschwindigkeit durch Erhöhung der Dehnungsamplitude und der Temperatur gesteigert werden kann. Danach fällt die Spannung weiter ab, jedoch deutlich langsamer, bedingt durch einen "umgekehrten Querbrückenzyklus", d.h. Ablösung von krafterzeugenden Querbrücken und Anheftung derselben ohne Krafterzeugung (2, 25, 100).

4.2.3 Verzögerter Spannungsanstieg (Phase 3)

Über den Mechanismus der eigentlichen Dehnungsaktivierung, also des verzögerten Krafterstiegs, besteht folgende Modellvorstellung:

Durch die schnelle Längenänderung eines Muskels während der Dehnung kommt es zu einer Veränderung der kontraktile Aktivität (100).

Die Änderung der strukturellen Anordnung der Filamente durch die Dehnung führt zu einem Anstieg der für die Querbrücken verfügbaren Ansatzstellen (79).

Auch kommt es durch die Längenänderung und die dadurch auftretenden Spannungsänderungen zu einer Änderung der Anheftungs- und Ablösungswahrscheinlichkeit der Querbrücken (45, 51, 106). Zudem tritt eine partielle Synchronisation der Querbrückenbewegung auf (32, 79, 88, 98).

Die Zahl der aktivierten, d.h. der angehefteten Querbrücken wird durch die Dehnungsaktivierung vorübergehend erhöht (33).

Insgesamt führen diese Erscheinungen zu einem Anstieg der Anzahl der angehefteten, krafterzeugenden Querbrücken. Der verzögerte Spannungsanstieg kann damit als Folge der teilweise synchronen Anheftung von Querbrücken am Aktinfilament betrachtet werden. Die Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs ist daher abhängig von der Geschwindigkeit des Querbrückenzyklus und kann als Maß für diese verwendet werden (2, 99, 106).

B. METHODIK

5.1 Versuchskollektive

Männliche spontan hypertone Ratten (SHR) des Stammes Okamoto (Okamoto und Aoki, 71) (Firma Madörin, Füllinsdorf, Schweiz) wurden ab der vierten Lebenswoche bis zu einem Alter von 55 Wochen mit antihypertensiv wirksamen Dosen folgender Pharmaka behandelt:

- Metoprolol (M), 1000 mg/l Trinkwasser, entsprechend 50 mg/kg Körpergewicht/24 h, n = 8.
- Hydralazin (H), 300 mg/L Trinkwasser, stabilisiert mit 10 ml 1N HCl/l, entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht/24 h, n = 8.
- Metoprolol und Hydralazin (M+H), Dosierungen w.o., n = 8.

Die genannten Dosen resultieren aus einem mittleren Trinkwasserverbrauch der ausgewachsenen Tiere von 20 ml/24 h.

Unbehandelte gleichaltrige SHR des o.g. Kollektives dienten als Kontrolltiere (n = 8).

In einer weiteren Untersuchung wurden männliche SHR des Stammes Okamoto (71) (Firma Möllegård, Dänemark) ab der vierten Lebenswoche bis zum Alter von 51 Wochen antihypertensiv mit Nifedipine (N) behandelt. Die Substanz wurde im Futter in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/24 h verabreicht (n = 6).

Unbehandelte gleichaltrige SHR des gleichen Kollektives dienten als Kontrolltiere (n = 6).

Weiter wurden 55 Wochen alte, unbehandelte, normotone Wistar-Kyoto-Ratten (WKY) untersucht (n = 7).

5.2 Inkubationslösungen

Glycerinlösung:

Glycerin 50 vol%, Aqua bidest 50 vol%, Histidin 20 mM, Natriumazid 10 mM, pH = 7.0

Waschlösung:

KCl 20 mM, Imidazol 20 mM, Natriumazid 5 mM, MgCl_2 15 mM, EGTA 4 mM, pH = 6.7

Erschlaffungslösung (E-Lösung):

ATP 15mM, Kreatinphosphat 10 mM, Kreatinkinase 5 U/ml, MgCl_2 15 mM, Imidazol 20 mM, EGTA 4 mM, Natriumazid 10 mM, pH = 6.7, freie Ca-Ionen-Konzentration 10^{-8} M, Ionenstärke I = 172 mM

Kontraktionslösung (K-Lösung):

gleiche Zusammensetzung wie E-Lösung, zusätzlich CaCl_2 4 mM, freie Ca-Ionen-Konzentration $5.7 \cdot 10^{-5}$ M, Ionenstärke I = 184 mM

Durch Mischen von E-Lösung und K-Lösung wurden Kontraktionslösungen mit einer freien Ca-Ionen-Konzentration von $3.5 \cdot 10^{-7}$ M, $8.2 \cdot 10^{-7}$ M bzw. $7.2 \cdot 10^{-6}$ M hergestellt (entsprechend einer 30, 50 bzw. 90 %igen K-Lösung).

Die Ionenstärke der Inkubationslösungen ergibt sich aus der Gleichung

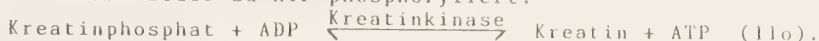
$$\text{Ionenstärke } I = \frac{1}{2} \sum c_i \cdot z_i^2,$$

wobei c_i der molaren Konzentration und z_i der Ladungszahl eines Ions entspricht (70).

Die intrazelluläre ATP Konzentration liegt in vivo bei 5 mM (63, 81). In den Inkubationslösungen wird eine höhere ATP Kon-

zentration gewählt, um im gesamten Präparat stets eine ausreichende Energieversorgung zu gewährleisten.

Zudem wird mit dem ATP-restituierenden System Kreatinphosphat/Kreatinkinase gearbeitet, um einen ATP Mangel im Zentrum der Präparate auszuschließen. Nach folgender Gleichung wird hierbei anfallendes ADP wieder zu ATP phosphoryliert:



5.3 Glycerinbehandlung von Muskelgewebe

Die linksventrikulären Papillarmuskeln frisch entnommener Herzen (Äthernarkose der Ratten, Entnahme der noch schlagenden Herzen) werden in Ausgangslänge mit Nadeln auf Korkplättchen fixiert. Anschließend erfolgt eine Inkubation der Papillarmuskel in Glycerinlösung bei 4° C für 2 x 24 h (nach 24 h Wechsel der Glycerinlösung). Danach werden die Präparate in frischer Glycerinlösung acht Tage bei -20° C, und bis zum Versuch mindestens weitere vier Wochen bei -80° C aufbewahrt.

5.4 Versuchsapparatur

Die Versuchsapparatur besteht aus einem rückkopplungsgesteuerten Servomotor, mit dem fest ein Glasstab verbunden ist und der rechteckförmige Positionsänderungen dieses Glasstabes über verschiedenen lange Wege innerhalb von drei Millisekunden erlaubt.

Ein zweiter Glasstab ist an einer Kraftaufnehmeröhre (RCA 5734) befestigt, die über die Auslenkung einer Wackelanode Kraftänderungen als Widerstandsänderungen aufnimmt (Compliance 1 µm/100 mg). Die Eigenresonanzfrequenz der Kraftaufnehmeröhre mit Glasstab beträgt 1250 Hz.

Beide Glasstäbe tauchen in ein mit Inkubationslösung gefülltes Plexiglasgefäß mit einem Fassungsvermögen von 0.5 ml (Abb. 8).

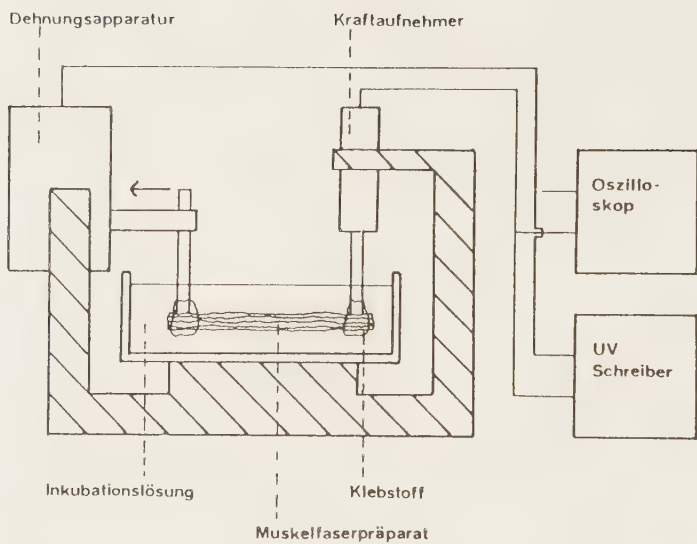


Abb. 8

Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Der Längen- und Kraftverlauf wird auf einem Oszilloskop (Tectronix 5103 N) dargestellt und mit einem Ultravioletschreiber (Honeywell 1858 Visicorder) bei einem Papiervorschub von 10 inch/sec aufgezeichnet.

5.5 Versuchsdurchführung

Von den glycerinbehandelten Papillarmuskeln werden unter einem Stereomikroskop Präparate mit einer Länge von etwa vier Millimeter und einem Durchmesser von etwa 0.3 mm mit einem Skalpell abgetrennt. Bei der Schnittführung wird streng auf parallelen Faserverlauf geachtet.

Zur Auswaschung der Glycerinlösung und der gelösten Membranbestandteile werden die Präparate einige Minuten in der Waschlösung geschüttelt. Anschließend werden sie mit einem schnell-trocknenden Klebstoff (Cellulosenitrat, gelöst in Aceton) mit ihren Enden an den beiden Glasstäben fixiert, sodaß sich eine freie Länge der Präparate von etwa zwei Millimeter ergibt. Nach 15-minütiger Inkubation eines in der Versuchsanordnung fixierten Muskelpräparates in der Erschlaffungslösung (E-Lösung) wird die Ausgangslänge L_0 der Aktomyosinpräparate durch Variation des Abstandes zwischen den beiden Glasstäben als diejenige bestimmt, bei der gerade noch keine elastische Spannung auftritt.

Daran schließt sich eine Inkubation in einer Kontraktionslösung (90 %ige K-Lösung) an, bis zum Erreichen der maximalen isometrischen Spannung. Nach erneuter Inkubation in der E-Lösung wird die Ausgangslänge L_0 überprüft und ggf. korrigiert. Dann werden in E-Lösung und in den Kontraktionslösungen bei zunehmender Ca-Ionen-Konzentration (30, 50, 90 und 100 %ige K-Lösung) bei Amplituden von 0.4, 0.75 und 1.0 % von L_0 jeweils drei schnelle Dehnungen durchgeführt.

Nach nochmaliger Inkubation in der E-Lösung werden die Dehnungen in der 90 und 100 %igen K-Lösung w.o. wiederholt, um die funktionelle Integrität der Aktomyosinpräparate zu überprüfen.

Die Temperatur der Inkubationslösungen wird konstant bei 23° C gehalten.

5.6 Versuchsauswertung

Die Ausgangslänge L_0 und der Durchmesser der in der Versuchsanordnung fixierten Präparate wird mit einem Okularmikrometer gemessen.

Aus den Aufzeichnungen des UV-Schreibers werden ermittelt

- die entwickelte isometrische Spannung T_0 , ausgehend von der gleich Null gesetzten Spannung in der E-Lösung.
- die Höhe des synchron mit der Dehnung auftretenden schnellen Spannungsanstiegs; aus dem Verhältnis zur Dehnungsamplitude ergibt sich der Wert für die Stiffness.

die Zeitkonstante τ des verzögerten Spannungsanstiegs.

Als Zeitkonstante τ wird die Zeit bezeichnet, die verstreicht, bis der gegen den Zeitpunkt Null der schnellen Dehnung extrapolierte verzögerte Kraftanstieg einen Wert erreicht hat, der um $1/e$ kleiner ist als der Maximalwert (33). Ihr Kehrwert, die Geschwindigkeitskonstante τ^{-1} , ist ein Maß für die Geschwindigkeit des Querbrückenzyklus des betreffenden Muskelpräparates (Abb. 9). Die Werte für τ^{-1} werden in 90 und 100 %iger K-Lösung bei Amplituden von 0.75 und 1.0 % von L_0 bestimmt.

Zur statistischen Überprüfung der Ergebnisse wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Lineare Abhängigkeiten wurden nach dem Prinzip der kleinsten Abweichungsquadrate ermittelt, bestehende Unterschiede durch Kovarianzanalyse gesi-

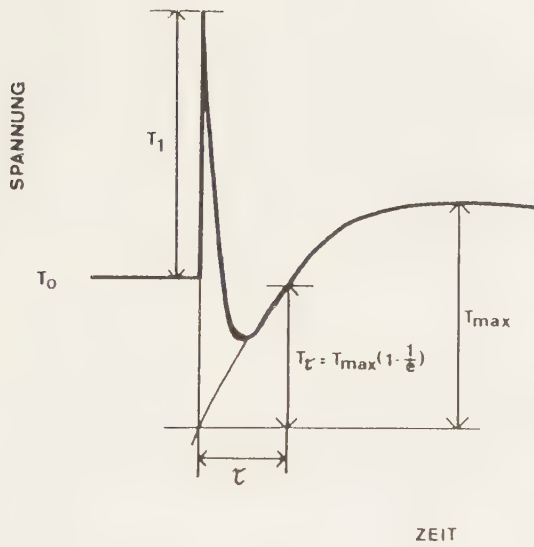


Abb. 9

Bestimmung der Parameter des dehnungsreaktiven Spannungsverlaufs.

chert (87).

Die im folgenden im Text, in Abbildungen und Tabellen angegebenen Zahlen bedeuten den Mittelwert der Meßgrößen und die einfache Standardabweichung ($\bar{x} \pm 1s$). Die in den Abbildungen angegebenen Balken bezeichnen ebenso den Mittelwert und die einfache Standardabweichung.

5.7 Verzeichnis der Reagentien

ATP (Dinatriumsalz)	Boehringer, Mannheim
Kreatinphosphat (Dinatriumsalz)	
Kreatinkinase (aus Kaninchen, Lyophilisat)	
EGTA	Serva, Heidelberg
Natriumazid	
Nifedipine	Bayer, Wuppertal
Metoprolol	Ciba-Geigy, Basel
Hydralazin	
alle übrigen Chemikalien	Merck, Darmstadt

C. ERGEBNISSE

6 Experimente zur Ermittlung der optimalen Versuchsbedingungen

Um die kontraktilen Eigenschaften der Aktomyosinpräparate während eines Versuchs konstant zu halten, führten wir zunächst Untersuchungen mit dem ATP-restituierenden System Kreatinphosphat/Kreatinkinase durch.

6.1 Einfluß der Kreatinkinaseaktivität auf die isometrische Spannungsentwicklung T_o und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1})

Die Höhe der Kreatinkinaseaktivität hat in einem Bereich von 0.1 bis 25 U/ml keinen Einfluß auf die isometrische Spannungsentwicklung der Muskelfaserpräparate (bei einer Kreatinphosphatkonzentration von 10mM).

Dagegen nimmt die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) mit steigender Kreatinkinaseaktivität zu, bis erstere bei einer Aktivität von 5 U/ml ihr Maximum erreicht (Abb. 10).

6.2 Einfluß der Kreatinphosphatkonzentration auf die isometrische Spannungsentwicklung T_o und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1})

Mit zunehmender Kreatinphosphatkonzentration in einem Bereich von 0 bis 12.5 mM fällt die entwickelte isometrische Spannung der Muskelfaserpräparate linear ab (unabhängig von der Kreatin-

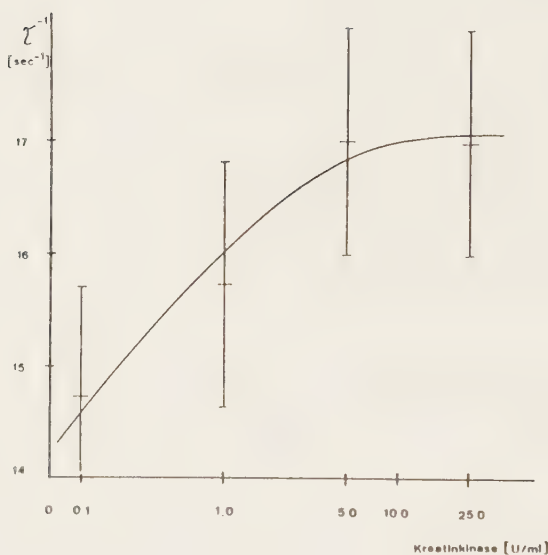


Abb. 10

Geschwindigkeitskonstante τ^{-1} des verzögerten Kraftanstiegs in Abhängigkeit von der Kreatinkinaseaktivität.

Die Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs τ^{-1} nimmt mit steigender Kreatinkinaseaktivität zu und erreicht bei einer Aktivität von 5 U/ml ihr Maximum.

Kreatinkinase (U/ml)	τ^{-1} (sec^{-1})	Signifikanzgrad
0.1	14.7 ± 1.0 , $n = 9$	$p < 0.01$
1.0	15.7 ± 1.1 , $n = 8$	$p < 0.001$
5.0	17.0 ± 1.0 , $n = 9$	n.s.
25.0	16.9 ± 1.0 , $n = 9$	

Die p-Werte bezeichnen den Signifikanzgrad der Unterschiede zwischen aufeinanderfolgenden τ^{-1} Werten.

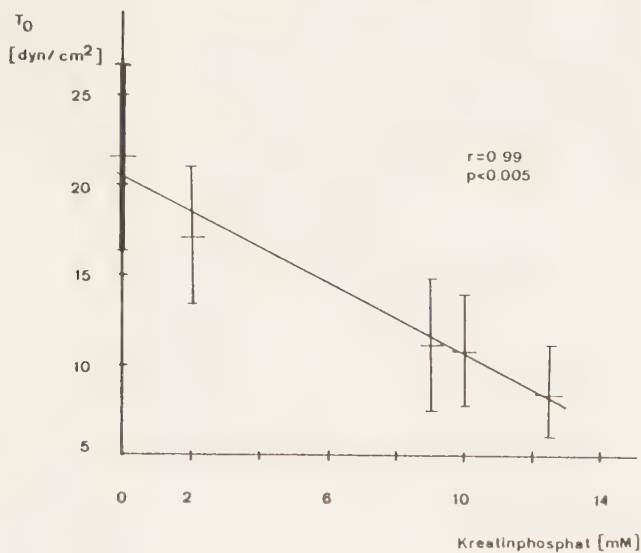


Abb. 11

Einfluß der Kreatinphosphatkonzentration auf die isometrische Spannungsentwicklung.

Die entwickelte isometrische Spannung T_0 fällt linear mit steigender Kreatinphosphatkonzentration.

Kreatinphosphat (mM)	T_0 (dyn/cm ²)
0.0	21.5 ± 3.9 , $n = 9$
2.0	17.2 ± 2.7 , $n = 8$
9.0	11.2 ± 2.8 , $n = 8$
10.0	10.8 ± 2.2 , $n = 9$
12.5	8.5 ± 1.9 , $n = 8$

kinaseaktivität) (Abb. 11).

Die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (γ^{-1}) nimmt dagegen mit steigender Kreatinphosphatkonzentration linear zu (bei einer Kreatinkinaseaktivität von 5 U/ml) (Abb. 12).

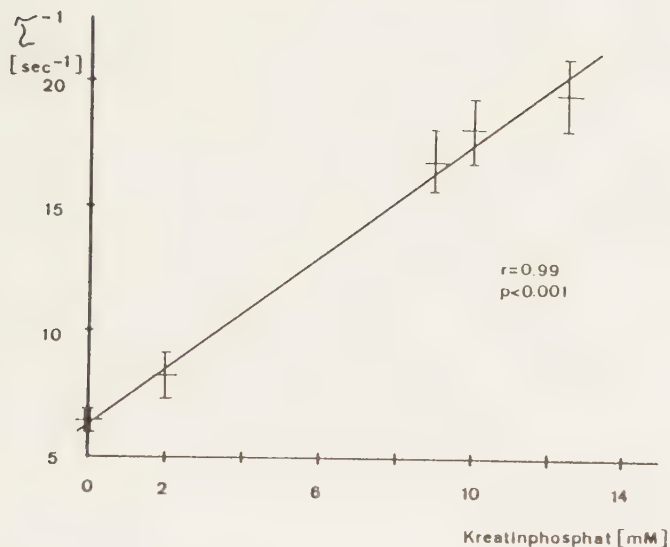


Abb. 12

Einfluß der Kreatinphosphatkonzentration auf die Geschwindigkeitskonstante $\bar{\tau}^{-1}$ des verzögerten Kraftanstiegs. Die Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs $\bar{\tau}^{-1}$ nimmt mit steigender Kreatinphosphatkonzentration linear zu.

Kreatinphosphat (mM)

 $\bar{\tau}^{-1} (\text{sec}^{-1})$

0.0	$6.4 \pm 0.4, n = 9$
2.0	$8.2 \pm 0.9, n = 7$
9.0	$16.9 \pm 1.2, n = 8$
10.0	$18.2 \pm 1.2, n = 8$
12.5	$19.7 \pm 1.4, n = 8$

7 Versuche zu den mechanischen und kontraktile Eigenschaften der Aktomyosinpräparate

7.1 Einfluß der Abmessungen der Muskelfaserpräparate auf deren isometrische Spannungsentwicklung T_0 und Stiffness T_1

Sowohl die entwickelte isometrische Spannung der Aktomyosinpräparate als auch die Stiffness nehmen mit der Querschnittsfläche der Präparate direkt proportional zu (Abb. 13).

Die Länge der Präparate hat auf die isometrische Spannungsentwicklung und die Stiffness keinen Einfluß (im untersuchten Bereich von 1.5 bis 5 mm).

7.2 Einfluß der Dehnungsamplitude auf die Stiffness T_1 der Muskelfaserpräparate und die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1})

In einem Bereich der Dehnungsamplitude von 0.4 bis 2 % der Ausgangslänge L_0 der Muskelfaserpräparate nimmt die Stiffness der Aktomyosinpräparate direkt proportional zur Dehnungsamplitude zu.

Dagegen bleibt die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) in einem Bereich der Dehnungsamplitude von 0.4 bis 3 % von L_0 von dieser unbeeinflusst.

7.3 Einfluß der Ca-Ionen-Konzentration auf die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1})

Bei Ca-Ionen-Konzentrationen kleiner als 10^{-7} M nimmt mit steigender Ca-Ionen-Konzentration die Geschwindigkeit des dehnungs-

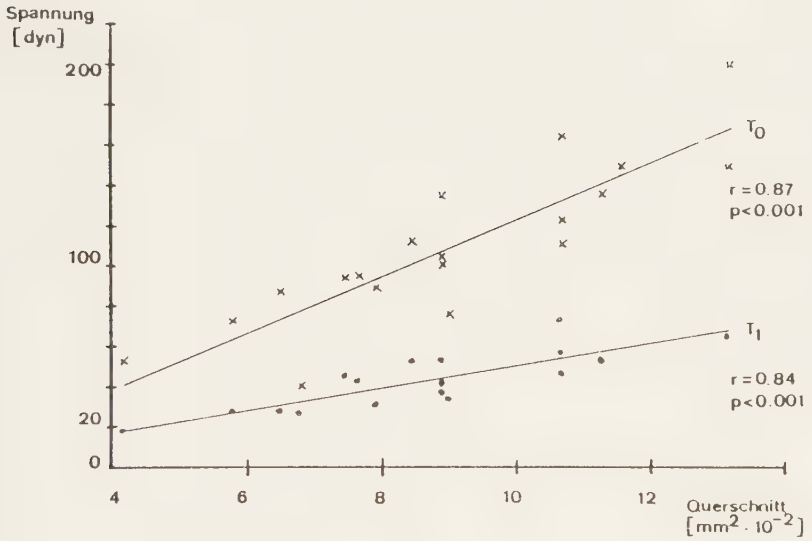


Abb. 13

Abhängigkeit der isometrischen Spannung T_0 und der Stiffness T_1 vom Querschnitt der Muskelfaserpräparate.
 Isometrische Spannung T_0 und Stiffness T_1 nehmen proportional mit steigendem Muskelfaserquerschnitt zu.

induzierten Kraftanstiegs (ζ^{-1}) zu (bei Erhöhung der Ca-Ionen-Konzentration von $8.2 \cdot 10^{-7}$ M auf $7.5 \cdot 10^{-6}$ M steigt der Wert für ζ^{-1} um etwa 40 % des Ausgangswerts).

Bei einer Ca-Ionen-Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ M erreicht die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (ζ^{-1}) ihr Maximum; weitere Erhöhungen der Ca-Ionen-Konzentration bleiben damit ohne Einfluß auf den Wert für ζ^{-1} .

8.1 Veränderungen von Körpergewicht, linksventrikulärer Muskelmasse und der Herz- Körpergewichts- Relation unter chronisch antihypertensiver Therapie

Das Körpergewicht (KG) der Tiere bleibt unter antihypertensiver Langzeittherapie mit Hydralazin (H), Metoprolol (M) oder kombiniert mit Metoprolol und Hydralazin (M+H) unverändert bei 300 g im Vergleich zu den unbehandelten SHR (Tab. 1).

Die linksventrikuläre Muskelmasse (LVMM) beträgt bei unbehandelten SHR durchschnittlich 1200 mg und ist bei einer Therapie mit H oder M etwa um 100 mg, bei der kombinierten Therapie mit M+H um etwa 300 mg niedriger (Tab. 1).

Entsprechend kommt es zu einer Abnahme der Relation LVMM/KG von 3.9 mg/g bei den unbehandelten SHR auf etwa 3.7 mg/g bei den mit H oder M behandelten Tieren und auf 3.1 mg/g bei den kombiniert mit M+H behandelten (Tab. 1).

Bei einer antihypertensiven Langzeittherapie mit Nifedipine (N) liegt das Körpergewicht der behandelten SHR unverändert bei 340 g wie bei den unbehandelten SHR (Tab. 2).

Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren mit einer LVMM von etwa 1100 mg ist diese unter der Behandlung mit N um etwa 200 mg niedriger (Tab. 2). Daraus ergibt sich bei den mit N behandelten Tieren eine signifikant niedrigere Relation LVMM/KG gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren (2.8 mg/g gegenüber 3.3 mg/g) (Tab. 2).

8.2 Veränderungen der Hämodynamik unter chronisch antihypertensiver Therapie

Der systolische Blutdruck (SB) unbehandelter SHR beträgt etwa 180 mmHg. Unter der Behandlung mit H oder kombiniert mit M+H

Tabelle 1

	KG (g)	LVMM (mg)	LVMM/KG (mg/g)	P _{LV} (mmHg)	HF (l/min)
SHR, unbehandelt	307	1221	3.92	181*	375*
n = 8	37	102	0.38	18	45
SHR, beh. mit H	308	1104	3.68	129*	414*
n = 8	21	106	0.29	19	45
	n.s.	p < 0.05	n.s.	p < 0.001	n.s.
SHR, beh. mit M	287	1071	3.74	172*	295*
n = 8	34	139	0.27	29	42
	n.s.	p < 0.05	n.s.	n.s.	p < 0.001
SHR, beh. mit M+H	297	911	3.06	124*	380*
n = 8	19	44	0.12	17	48
	n.s.	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	n.s.

Die p-Werte bezeichnen den Signifikanzgrad der Unterschiede zu den Werten der unbehandelten Kontrolltiere. Die mit "*" bezeichneten Werte sind Untersuchungen von Motz und Strauer (68) entnommen, die am gleichen Tierkollektiv wie die eigenen Untersuchungen durchgeführt wurden. P_{LV} = systolischer Blutdruck (blutig gemessen), andere Abkürzungen wie in Tabelle 2.

Tabelle 2

	KG (g)	LVM (mg)	LVM/KG (mg/g)	P _{art} (mmHg)	HF (l/min)
SHR, unbehandelt	335	1094	3.26	210	323*
n = 6	17	133	0.26	10	40
SHR, beh. mit N	344	937	2.75	150	320*
n = 6	43	50	0.24	5	21
	n.s.	p < 0.05	p < 0.01	p < 0.001	n.s.

Die p-Werte bezeichnen den Signifikanzgrad der Unterschiede zu den Werten der unbehandelten Kontrolltiere. Die mit "*" bezeichneten Werte sind Untersuchungen von Motz und Strauer (69) entnommen, die am gleichen Tierkollektiv wie die eigenen Untersuchungen durchgeführt wurden. KG = Körpergewicht, LVM = linksventrikuläre Muskelmasse, LVM/KG = Relation der linksventrikulären Muskelmasse zum Körpergewicht, P_{art} = systolischer Blutdruck (bestimmt nach der Tail-Cuff-Methode, 10), HF = Herzfrequenz.

ist er signifikant niedriger; es werden normotone Blutdruckwerte von etwa 125 mmHg erreicht. Die Therapie allein mit M führt zu keiner signifikanten Senkung des Blutdrucks (Tab. 1).

Im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren ist die Herzfrequenz (HF) unter der Therapie mit M signifikant niedriger, während die Behandlung der SHR mit H oder kombiniert mit M+H darauf keinen Einfluß zeigt (Tab. 1).

Eine antihypertensive Behandlung von SHR mit N bewirkt eine signifikante Senkung des SB von etwa 210 mmHg bei den unbehandelten Tieren auf etwa 150 mmHg bei den behandelten, die HF bleibt durch die Therapie unverändert (Tab. 2).

9 Einfluß einer antihypertensiven Langzeittherapie auf mechanische und kontraktile Eigenschaften der Aktomyosinpräparate

9.1 Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die isometrische Spannungsentwicklung T_0 der Muskelpräparate

Unabhängig von einer antihypertensiven Langzeittherapie erfolgt in allen Kollektiven mit steigender Ca-Ionen-Konzentration eine Zunahme der entwickelten isometrischen Spannung T_0 der Aktomyosinpräparate. Bei graphischer Darstellung ergibt dies S-förmige Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, wie sie Abb. 14 und 15 zeigt.

Dabei bestehen sowohl in der maximal entwickelten isometrischen Spannung als auch in der Ca-Ionen-Konzentration, bei der jeweils 50 % der maximalen isometrischen Spannung erreicht werden ($EC_{50\text{ Ca}}$), keine signifikanten Unterschiede zwischen unbehandelten und behandelten SHR sowie unbehandelten WKY-Ratten: Die maximal entwickelte isometrische Spannung der Aktomyosinpräparate liegt bei 1000 dyn/mm^2 Querschnittsfläche, der Wert für die $EC_{50\text{ Ca}}$ im Mittel bei $2.4 \cdot 10^{-6}\text{ M}$.

9.2 Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die Stiffness T_1 der Muskelpräparate

Eine Erhöhung der Ca-Ionen-Konzentration führt in allen Kollektiven zu einem Anstieg der Stiffness der Aktomyosinpräparate. Bei graphischer Darstellung ergibt dies wiederum S-förmige Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, wie in Abb. 16 und 17 gezeigt.

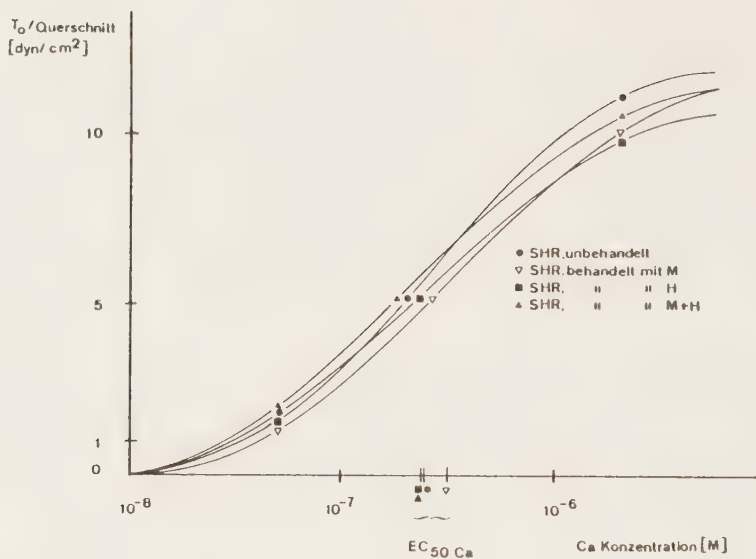


Abb. 14

Abhängigkeit der isometrischen Spannung T_O von der Ca-Ionen-Konzentration bei SHR.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der maximal entwickelten isometrischen Spannung als auch in der halbmaximalen Wirkkonzentration $EC_{50} Ca$ zwischen unbehandelten und behandelten SHR.

	SHR, unbeh.	SHR, beh.	SHR, beh.	SHR, beh.
	(n = 13)	m. M (n=13)	m. H (n=17)	m. M+H (n=15)
Ca-Ionen-Konzentration (M)				
	$T_O / \text{Querschnitt (dyn/cm}^2\text{)}$			
$3.5 \cdot 10^{-7}$	1.2 ± 0.4	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.6
$8.2 \cdot 10^{-7}$	2.7 ± 0.8	2.1 ± 1.1	3.0 ± 1.0	2.6 ± 1.2
$7.2 \cdot 10^{-6}$	8.0 ± 1.8	7.8 ± 2.3	8.6 ± 1.6	9.0 ± 1.7
$5.7 \cdot 10^{-5}$	10.6 ± 2.4	11.3 ± 2.6	11.2 ± 2.6	11.7 ± 1.6
$EC_{50} Ca (10^{-6} M)$	2.5	3.1	2.4	2.4

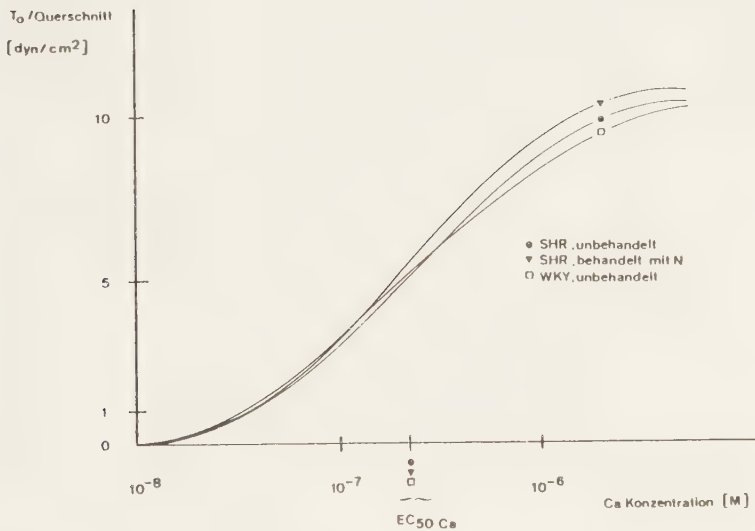


Abb. 15

Abhängigkeit der isometrischen Spannung T_0 von der Ca -Ionen-Konzentration bei SHR und WKY-Ratten.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der maximal entwickelten isometrischen Spannung als auch in der halbmaximalen Wirkkonzentration $EC_{50} Ca$ zwischen unbehandelten und behandelten SHR sowie unbehandelten WKY-Ratten.

	SHR, unbeh.	SHR, beh.	WKY, unbeh.
	(n = 12)	mit N (n = 11)	(n = 11)
Ca-Ionen-Konzentration (M)			
	T_0 /Querschnitt (dyn/cm ²)		
$3.5 \cdot 10^{-7}$	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.5	1.2 ± 0.4
$8.2 \cdot 10^{-7}$	2.3 ± 0.6	2.3 ± 1.0	2.7 ± 1.2
$7.2 \cdot 10^{-6}$	8.2 ± 1.7	8.9 ± 2.5	7.8 ± 2.2
$5.7 \cdot 10^{-5}$	10.5 ± 2.0	10.9 ± 2.8	10.3 ± 2.5
$EC_{50} Ca$ (10^{-6} M)	2.2	2.2	2.2

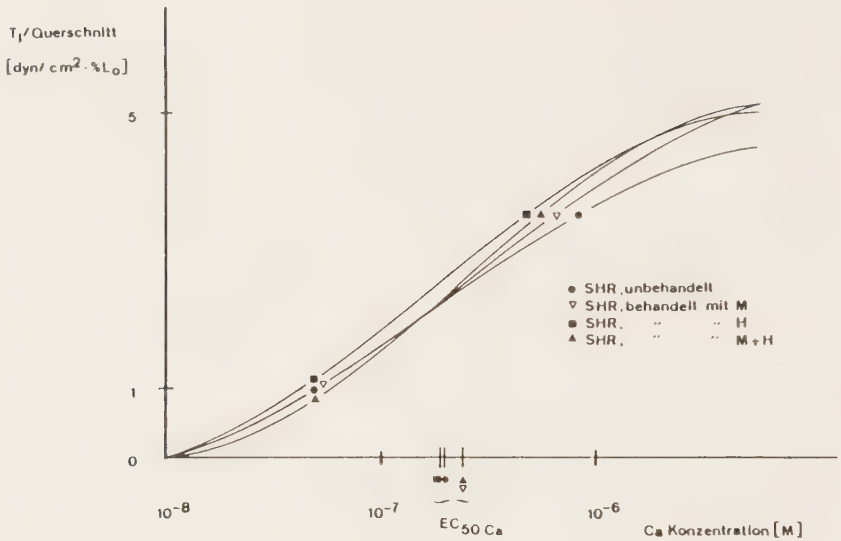


Abb. 16

Abhängigkeit der Stiffness T_1 von der Ca-Ionen-Konzentration bei SHR.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der maximalen Stiffness als auch in der halbmaximalen Wirkkonzentration $EC_{50\text{ Ca}}$ zwischen unbehandelten und behandelten SHR.

SHR, unbeh.	SHR, beh.	SHR, beh.	SHR, beh.
(n = 13)	m. M (n=17)	m. H (n=15)	m. M+H (n=17)

Ca-Ionen-Konzentration (M)

	$T_1/\text{Querschnitt (dyn/cm}^2 \cdot \%L_0)$			
$3.5 \cdot 10^{-7}$	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.3
$8.2 \cdot 10^{-7}$	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.5
$7.2 \cdot 10^{-6}$	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.9	3.9 ± 0.9	3.8 ± 0.7
$5.7 \cdot 10^{-5}$	4.6 ± 1.1	5.1 ± 1.2	5.0 ± 1.1	5.1 ± 1.0

$EC_{50\text{ Ca}} (10^{-6} \text{ M})$	2.0	2.4	1.9	2.4
---	-----	-----	-----	-----

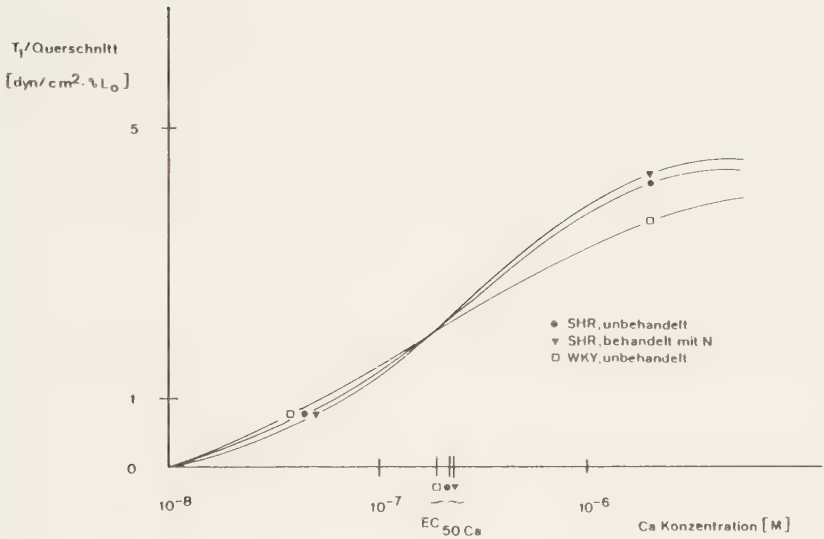


Abb. 17

Abhängigkeit der Steifness T_l von der Ca-Ionen-Konzentration bei SHR und WKY-Ratten.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der maximalen Steifness als auch in der halbmaximalen Wirkkonzentration $EC_{50} Ca$ zwischen unbehandelten und behandelten SHR sowie unbehandelten WKY-Ratten.

	SHR, unbeh. (N = 12)	SHR, beh. m. N (n = 11)	WKY, unbeh. (n = 11)
Ca-Ionen-Konzentration /M)			
	$T_l/\text{Querschnitt (dyn/cm}^2 \cdot \%L_0)$		
$3.5 \cdot 10^{-7}$	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.2
$8.2 \cdot 10^{-7}$	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4
$7.2 \cdot 10^{-6}$	3.5 ± 0.8	3.6 ± 0.9	3.1 ± 1.1
$5.7 \cdot 10^{-5}$	4.4 ± 1.1	4.6 ± 0.9	4.1 ± 0.8
$EC_{50} Ca$	2.2	2.3	1.9

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in der maximalen Stiffness der Präparate und in der Ca-Ionen-Konzentration, die 50 % der jeweils maximalen Stiffness bewirkt ($EC_{50\text{ Ca}}$), zwischen unbehandelten und behandelten SHR sowie unbehandelten WKY-Ratten: Die maximale Stiffness liegt bei 500 dyn/mm^2 Querschnittsfläche $\cdot \% L_0$, der Wert für die $EC_{50\text{ Ca}}$ im Mittel bei $2.2 \cdot 10^{-6}\text{ M}$.

9.3 Auswirkungen einer antihypertensiven Langzeittherapie auf die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs

Eine antihypertensive Langzeittherapie führt in allen behandelten Kollektiven zu einer Zunahme der Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) (Abb. 18).

Bei unbehandelten SHR ergibt sich ein Wert für τ^{-1} von 16.5 sec^{-1} . Unter der kombinierten Therapie mit Metoprolol und Hydralazin liegt die Geschwindigkeitskonstante τ^{-1} bei 17.3 sec^{-1} , unter der Behandlung mit Hydralazin bei 18.0 sec^{-1} und unter der Behandlung mit Metoprolol bei 18.9 sec^{-1} . Diese Unterschiede in der Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs (τ^{-1}) zwischen unbehandelten und behandelten SHR sind in allen Fällen signifikant (Tab. 3).

Die in einer anderen Versuchsreihe an SHR durchgeführte antihypertensive Langzeittherapie mit Nifedipine führt zu einem Anstieg in der Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs (τ^{-1}) von 20.3 sec^{-1} bei den unbehandelten SHR auf 23.2 sec^{-1} bei den behandelten (Tab. 3).

Bei unbehandelten WKY-Ratten beträgt die Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs (τ^{-1}) 20.7 sec^{-1} (Tab. 3).

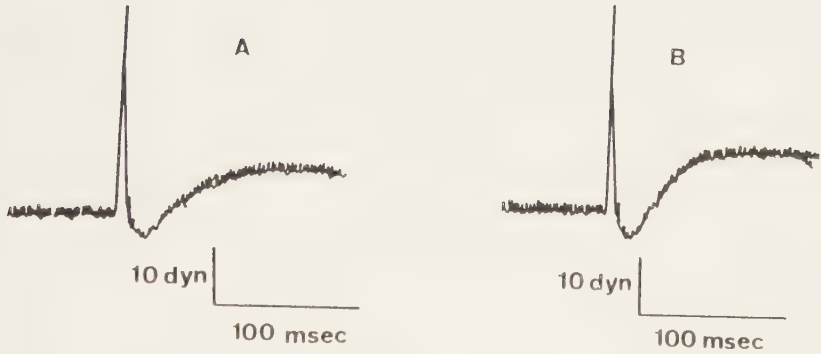


Abb. 18

Originalregistrierung des Spannungsverlaufs nach schneller Dehnung. Linkes Bild (A): SHR, unbehandelt, rechtes Bild (B): SHR, behandelt mit Nifedipine.

Der dehnungsinduzierte Spannungsanstieg erfolgt bei den mit Nifedipine behandelten SHR deutlich schneller (steiler) als bei den unbehandelten.

Tabelle 3

Geschwindigkeitskonstante τ^{-1} des verzögerten Kraftanstiegs

	τ^{-1} (sec ⁻¹)	Signifikanz- grad	Zunahme (in %)
SHR, unbehandelt n = 8	16.5 ± 0.3		
SHR, behandelt mit Metoprolol, n=8	18.9 ± 0.6	p < 0.001	14.5
SHR, behandelt mit Hydralazin, n=8	18.0 ± 0.5	p < 0.001	9.1
SHR, behandelt mit M + H, n=8	17.3 ± 0.4	p < 0.005	4.8
SHR, unbehandelt n = 6	20.3 ± 1.0		
SHR, behandelt mit Nifedipine, n=6	23.2 ± 0.8	p < 0.001	14.3
WKY, unbehandelt n = 7	20.7 ± 0.6		

Die p-Werte bezeichnen den Signifikanzgrad der Unterschiede in der Geschwindigkeit des verzögerten Kraftanstiegs der behandelten Tiere gegenüber den entsprechenden unbehandelten Kontrollen

D. DISKUSSION

Mehrere Autoren konnten zeigen, daß durch eine antihypertensive Therapie bei SHR eine Prävention bzw. eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie durch Senkung des arteriellen Blutdrucks möglich ist (68, 69, 94, 95, 96). Untersuchungen an hypertrophierten Herzen verschiedener Tierspezies im Vergleich zu nicht hypertrophierten Herzen ergaben eine reduzierte myokardiale Kontraktilität, gemessen an der isometrischen und isotonischen Verkürzungsgeschwindigkeit (4, 48, 50, 61). Biochemische Messungen ergaben eine verminderte Myosin-ATPase-Aktivität im Myokard hypertrophierter Herzen (4, 6, 48, 61, 62, 85, 90).

Unterschiede in der Aktomyosinmechanik zwischen SHR und normotonen WKY-Ratten konnten in einer früheren Untersuchung aus dieser Arbeitsgruppe gezeigt werden (89).

Damit ergab sich die Frage, ob es unter einer antihypertensiven Langzeittherapie bei SHR über die Einflüsse auf den Gesamtmuskel hinaus auch zu Veränderungen auf subzellulärer Ebene kommt, im Sinne einer veränderten Kontraktilität der kontraktilen Proteine, d.h. der isolierten Aktomyosinstrukturen. Therapiebedingte Unterschiede sollten zudem zeigen können, in welchem Ausmaß die myokardiale Aktomyosinmechanik normotoner und spontan hypertoner Ratten Ausdruck genetischer bzw. blutdruckbedingter Einflüsse ist.

10 Zur funktionellen Isolierung kontraktile Proteine

Um die Aktomyosinmechanik des Herzmuskels untersuchen zu können, müssen die kontraktile Proteine zunächst isoliert werden. Durch die Glycerinbehandlung der Muskel werden die Zellwände und Membranen auf osmotischem Weg zerstört, sodaß nach Ausschaltung dieser Diffusionsbarrieren - ohne Schädigung der kontraktile Proteine - mit der Inkubationslösung das chemische Milieu kontrolliert werden kann (33, 98).

Untersuchungen zur Glycerinbehandlung von Muskelgewebe zeigen, daß die Zerstörung der Membranstrukturen dabei nicht vollständig gelingt, da eine Restaktivität des sarkoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien verbleibt (3, 9, 20, 72). Durch das allen Inkubationslösungen zugesetzte Natriumazid wird neben dem Bakterienwachstum eine möglicherweise noch vorhandene Aktivität der Mitochondrien unterbunden (98). Darüberhinaus ist die Bindung von Ca-Ionen durch das sarkoplasmatische Retikulum ab einer Glycerinbehandlung von 16 Stunden Dauer nicht mehr nachweisbar.

Die Glycerinbehandlung des Myokards führt somit zwar nicht zu einer anatomischen, aber zu einer funktionellen Isolierung der kontraktile Proteine.

11 Versuche zum ATP-restituierenden-System Kreatinphosphat/ Kreatinkinase

Die an glycerinbehandelten Muskelpräparaten durchgeführten schnellen Dehnungen ergeben einen charakteristischen Spannungsverlauf, anhand dessen Rückschlüsse auf die Aktomyosinmechanik des untersuchten Muskels möglich sind (vgl. 4.2) (21, 33, 79, 97, 99, 100).

Bei früheren Untersuchungen in diesem Labor (89), die ohne ein ATP-restituierendes-System bei sonst gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, kam es mit zunehmender Versuchsdauer zu einer Veränderung dieses dehnungsreaktiven Spannungsverlaufs: Der schnelle Spannungsabfall nach der Dehnung (Phase 2, vgl. 4.2.2) wurde flacher, d.h. die Erschlaffung der Muskelpräparate wurde unvollständig.

Eine Erklärung dafür ergibt sich aus folgender Überlegung: Die Ablösung einer an das Aktinfilament angehefteten Querbrücke erfordert die Spaltung eines ATP-Moleküls (16). Entsteht im Laufe eines Versuchs ein ATP-Mangel im Muskelpräparat, auf Grund der Diffusionsverhältnisse am ehesten in dessen Zentrum, können sich nicht mehr alle Querbrücken ablösen. Es bildet sich ein partieller Rigorzustand aus, entsprechend der Totenstarre eines Muskels, d.h. Querbrücken sind - ohne Kraftentwicklung - mit Widerstand gegen Dehnung und Entdehnung an das Aktinfilament angeheftet (25). Diese starren Verbindungen verhindern so die vollständige Erschlaffung eines Muskelpräparates.

Wir führten daher Untersuchungen mit dem ATP-restituierenden System Kreatinphosphat/Kreatinkinase durch, um die Ausbildung des Rigorzustands der Querbrücken zu vermeiden.

11.1 Ermittlung der optimalen Kreatinkinaseaktivität

Die Untersuchungen zeigten eine Zunahme der Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) mit steigender Kreatinkinaseaktivität (Abb. 10). Die Ursache dafür, daß ab einer Aktivität von 5 U/ml die Kontraktionsgeschwindigkeit (τ^{-1}) nicht weiter zunimmt, dürfte in der für eine enzymatische Reaktion typischen Sättigungscharakteristik des ATP-restituierensystems liegen.

Bei ausreichender Substratkonzentration (Kreatinphosphat) sollte demnach bei einer Kreatinkinasekonzentration von 5 U/ml eine optimale ATP-Versorgung vorliegen.

11.2 Ermittlung der optimalen Kreatinphosphatkonzentration

Mit steigender Kreatinphosphatkonzentration nahm die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) ebenfalls zu, während die isometrische Spannungsentwicklung kleiner wurde (Abb. 11, 12).

Eine mögliche Erklärung für die verminderte isometrische Kraftentwicklung der Aktomyosinpräparate bei ansteigender Kreatinphosphatkonzentration ist die damit zunehmende Ionenstärke. Es ist bekannt, daß die Ionenstärke die Aktin-Myosin-Interaktion vermindert (26, 33, 52, 90). Zudem zeigten Untersuchungen an glycerinbehandelten Herzmuskelpräparaten, daß die Phosphationen selbst einen negativen Einfluß auf die isometrische Spannungsentwicklung haben (33, 36, 88, 97).

Unsere Ergebnisse stimmen überein mit Untersuchungen anderer Autoren, die eine Zunahme der Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs (τ^{-1}) sowohl mit steigender Phosphationenkonzentration (33, 36, 88, 97) als auch mit zunehmender

Tonenstärke (33) beschrieben.

Auf Grund dieser Ergebnisse arbeiteten wir mit einer Kreatinkinaseaktivität von 5 U/ml und einer Kreatinphosphatkonzentration von 10 mM.

Wird die ATP-Versorgung der Aktomyosinpräparate derart sichergestellt, bleibt der charakteristische dehnungsreaktive Spannungsverlauf während des gesamten Versuchs unverändert; Hinweise für die Ausbildung eines Rigorzustandes im Muskelpräparat ergaben sich nicht.

Andere Autoren benützten in vergleichbaren Untersuchungen an glycerinbehandelten Muskelpräparaten verschiedener Tierspezies eine Kreatinkinaseaktivität zwischen 10 und 50 U/ml und eine Kreatinphosphatkonzentration von 10 mM (2, 66, 113). Dabei liegt nur die erstere im physiologischen Bereich, denn die linksventrikuläre Kreatinphosphatkonzentration von Wistar-Ratten beträgt etwa 6.5 mM (81).

12 Versuche zur Charakterisierung der kontraktilen Eigenschaften der Aktomyosinpräparate

Wir untersuchten zunächst die passiven mechanischen und die kontraktilen Eigenschaften von Aktomyosinpräparaten aus Herzen unbehandelter normotoner Ratten.

12.1 Abhängigkeit der isometrischen Spannungsentwicklung und der Stiffness von den Abmessungen der Präparate

Übereinstimmend mit anderen Autoren (33, 89) fanden wir eine Zunahme der isometrischen Spannung und der Stiffness proportional zur Querschnittsfläche der Muskelfaserpräparate (Abb. 13).

Da der Anstieg der isometrischen Spannung in einem bestimmten Muskelpräparat über eine Zunahme der Anzahl angehefteter Querbrücken erfolgt (Rekrutierung) (33, 35), und die Stiffness ein Maß für die Anzahl der im Moment der Dehnung angehefteten Querbrücken ist (44), läßt dies bei Gültigkeit des Hooke'schen Gesetzes eine lineare Korrelation zwischen isometrischer Spannung und Stiffness erwarten. Dies konnte sowohl in den eigenen Untersuchungen (Abb. 19) als auch in Arbeiten anderer Untersucher gezeigt werden (21, 33).

12.2 Abhängigkeit der dehnungsinduzierten Kontraktionsgeschwindigkeit ($\mathcal{V}^{-1}$) von der Dehnungsamplitude und der Ca-Ionen-Konzentration

Ebenso wie andere Autoren (1, 84, 100, 101) fanden auch wir keinen Einfluß der Dehnungsamplitude auf die Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs ($\mathcal{V}^{-1}$).

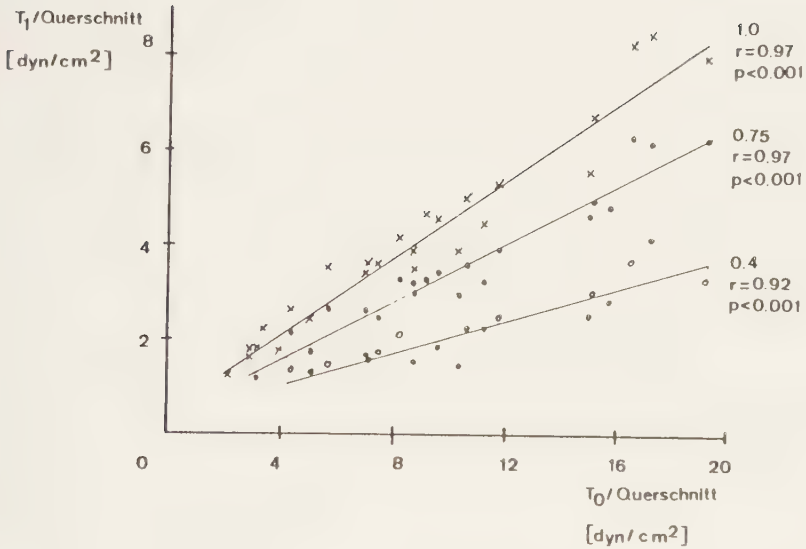


Abb. 19

Beziehung zwischen isometrischer Spannung T_0 und Stiffness T_1 eines Aktomyosinpräparates.

Unabhängig von der Dehnungsamplitude (0.4, 0.75 bzw. 1.0 % der Ausgangslänge L_0) besteht eine lineare Korrelation zwischen der isometrischen Spannung und der Stiffness.

Die Erhöhung der Ca-Ionen-Konzentration führt dagegen in einem Bereich von 10^{-8} M bis etwa $5 \cdot 10^{-6}$ M zu einer Zunahme der Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs ($\tilde{\nu}^{-1}$). Höhere Ca-Ionen-Konzentrationen verändern diesen Wert nicht weiter.

Untersuchungen am Insektenflugmuskel (1, 24) und am Papillarmuskel von Wirbeltieren (32, 100) ergaben den gleichen Zusammenhang. Geringe Unterschiede bestanden lediglich in der Grösse der Ca-Ionen-Konzentration, die eine maximale dehnungsinduzierte Kontraktionsgeschwindigkeit ($\tilde{\nu}^{-1}$) vermittelt.

In den folgenden Untersuchungen zur Aktomyosinmechanik bestimmen wir daher die Geschwindigkeit der dehnungsinduzierten Kontraktion ($\tilde{\nu}^{-1}$) bei einer Ca-Ionen-Konzentration von $7.5 \cdot 10^{-6}$ M bzw. $5.7 \cdot 10^{-5}$ M, um die jeweils maximale Kontraktionsgeschwindigkeit zu erfassen.

13 Mechanische und kontraktile Eigenschaften myokardialer Aktomyosinpräparate unter antihypertensiver Langzeittherapie

13.1 Isometrische Spannungsentwicklung der Myokardpräparate unbehandelter und behandelter SHR sowie unbehandelter WKY-Ratten

Ca-Ionen bestimmen über die Regulatorproteine Troponin und Tropomyosin durch die Freigabe der Bindungsstellen am Aktinfilament für die Querbrücken das Ausmaß der Aktin-Myosin-Interaktion und damit die Kraftentwicklung eines Muskels (26, 34, 45, 78, 111).

Führt eine antihypertensive Langzeittherapie zu einer Veränderung in diesem Regelkreis, müßte diese durch die Bestimmung der Ca-Ionen abhängigen isometrischen Spannungsentwicklung nachgewiesen werden können.

Unsere Untersuchungen ergaben jedoch, daß im Bereich einer Ca-Ionen-Konzentration von 10^{-8} M bis 10^{-5} M keine Unterschiede in der isometrischen Spannungsentwicklung bestehen (Abb. 14, 15). Auch bei unbehandelten normotonen WKY-Ratten zeigte sich kein Unterschied gegenüber unbehandelten SHR (Abb. 15).

Damit führt die antihypertensive Therapie von SHR zu keiner Veränderung der Ca-Ionen-Empfindlichkeit des myokardialen kontraktilen Apparats.

Ebenso lassen diese Ergebnisse keine unterschiedliche Ca-Ionen-Empfindlichkeit der Aktomyosinpräparate der WKY-Ratten erkennen. Das Ausmaß einer Herzhypertrophie hat also zumindest bis zu einem Alter der Tiere von etwa 55 Wochen keinen Einfluß auf die pro Einheit Querschnittsfläche des Herzmuskels entwickelte isometrische Spannung.

Diese Ergebnisse werden durch Untersuchungen anderer Autoren

bestätigt:

Der gleiche sigmoide Zusammenhang zwischen Ca-Ionen-Konzentration und isometrischer Spannungsentwicklung findet sich am Insektenflugmuskel (1, 33), am Skelettmuskel des Frosches (40) und am Herzmuskel von Ratte (89) und Kaninchen (61, 99). Ebenso zeigt sich bei Herzhypertrophie auf Grund einer Aortenstenose (8, 50), einer Pulmonalstenose (6, 27, 61), eines genetischen (89) oder renal (47) bedingten Bluthochdrucks eine unveränderte isometrische Spannungsentwicklung der Myokardpräparate im Vergleich zu Präparaten aus nicht hypertrophierten Herzen.

13.2 Stiffness der Aktomyosinpräparate unbehandelter und behandelter SHR sowie unbehandelter WKY-Ratten

Die Stiffness eines Aktomyosinfaserpräparates wird als der zum Zeitpunkt der schnellen Dehnung auftretende passive Kraftanstieg, bezogen auf die Dehnungsamplitude, definiert. Sie ist proportional der Anzahl angehefteter Querbrücken und nimmt daher mit steigender isometrischer Spannung zu (33, 35, 45). Die in Abb. 19 dargestellte lineare Korrelation zwischen isometrischer Spannung und Stiffness der Aktomyosinpräparate zeigte sich bei allen Kollektiven.

Die Stiffness eines Muskels setzt sich zusammen aus dem Widerstand der angehefteten krafterzeugenden und nicht krafterzeugenden Querbrückenverbindungen gegen eine schnelle Dehnung (vgl. Abb. 5). Ebenso hat die Compliance (= Dehnbarkeit) des serienelastischen Elements (SEC) innerhalb der Querbrücken einen Einfluß auf die Stiffness.

Bleibt unter einer antihypertensiven Langzeittherapie sowohl das Verhältnis zwischen krafterzeugenden und nicht krafterzeug-

genden Querbrückenverbindungen als auch die Compliance der SEC konstant, sollte die Stiffness der Myokardpräparate bei verschiedenen hoher isometrischer Ausgangsspannung bei den einzelnen Kollektiven gleich sein. Wie aus Abb. 16 und 17 ersichtlich, fanden sich keine Unterschiede in der Stiffness der Aktomyosinpräparate unbehandelter und behandelter SHR wie auch unbehandelter WKY-Ratten.

Mit steigender Ca-Ionen-Konzentration und damit steigender isometrischer Ausgangsspannung erfolgt demnach die Rekrutierung von Querbrückenverbindungen bei allen Kollektiven im gleichen Ausmaß und die Kraftentwicklung pro Querbrücke bleibt konstant. Auf Grund der Untersuchungen zur Stiffness der Aktomyosinpräparate ergibt sich somit kein Anhalt für eine unterschiedliche myokardiale Ca-Ionen-Empfindlichkeit unter einer antihypertensiven Langzeittherapie.

Übereinstimmend mit diesem Ergebnis zeigten andere Studien am Kaninchen (31, 61) und an der Ratte (85), daß eine Myokardhypertrophie nicht mit einer veränderten Ca-Ionen-Empfindlichkeit einhergeht.

13.3 Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs ($\mathcal{T}^{-1}$) der Aktomyosinpräparate unbehandelter und behandelter SHR

Auf Grund von Untersuchungen an isoliertem Myokard hypertrophierter Herzen ist bekannt, daß eine druckinduzierte Hypertrophie mit einer Änderung der Kontraktilität verbunden ist:

Beim menschlichen hypertrophierten Myokard ist die isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit geringer als beim nicht hypertrophierten (102). Auch bei Herzmuskelpräparaten von SHR mit einem Alter von 40 Wochen und mehr ist diese reduziert im Vergleich zu Präparaten normotoner WKY-Ratten (11).

Induziert man eine Herzhypertrophie an der Ratte durch eine Aortenkonstriktion (8, 59), durch renalen Hochdruck bei Nierenarterienstenose (47) oder am Kaninchen durch eine Pulmonalstenose (27, 61), so zeigen die Muskelpräparate dieser Herzen wiederum eine geringere isotonische Verkürzungsgeschwindigkeit.

Ebenso führt eine Herzhypertrophie zu einer Abnahme der Geschwindigkeit der isometrischen Kraftentwicklung (8, 27, 50, 61), während die pro Einheit Querschnittsfläche maximal entwickelte isometrische Kraft unverändert bleibt (8, 11, 27, 50, 61) (Abb. 14, 15).

Als Ursache dieser beim hypertrophierten Myokard geringeren isotonischen und isometrischen Kontraktionsgeschwindigkeit wird eine geringere Geschwindigkeit der Querbrückenrotation diskutiert (4, 61). Durch die Bestimmung der Geschwindigkeit des dehnungsinduzierten Kraftanstiegs ($\dot{\tau}^{-1}$) ergibt sich die Möglichkeit, die Querbrückenrotationsgeschwindigkeit quantitativ zu erfassen (vgl. 4.2.3) und damit zu überprüfen, ob unter einer antihypertensiven Langzeittherapie neben der Entwicklung einer Hypertrophie des Gesamtmuskels auch die Veränderung auf dem Niveau der Aktomyosinfasern verhindert werden.

Untersuchungen an Aktomyosinpräparaten von SHR und WKY-Ratten in diesem Labor haben gezeigt, daß isolierte kontraktile Proteine aus dem hypertrophierten Myokard von SHR eine langsamere Kontraktionsgeschwindigkeit aufweisen, vereinbar mit dem Vorliegen einer langsameren Querbrückenrotation (89). Dieses Ergebnis konnte in den eigenen Untersuchungen bestätigt werden (Tab. 3).

Da dieser Unterschied jedoch bereits bei zwei Wochen alten Tieren besteht, zu einem Zeitpunkt, an dem die SHR noch keine hypertonen Blutdruckwerte aufweisen (57, 94), scheinen dafür in erster Linie genetische Unterschiede zwischen SHR und WKY-

Ratten verantwortlich zu sein (89). Entsprechend liegt bei SHR bereits im Alter von zwei Wochen eine signifikante Herzhypertrophie vor (94, 109).

Trotzdem können die Unterschiede in der Kontraktilität zwischen SHR und WKY-Ratten nicht allein durch genetische Unterschiede erklärt werden, da in den eigenen Versuchen innerhalb der SHR gleichgerichtete therapiebedingte Veränderungen in der Höhe des arteriellen Blutdrucks, dem Ausmaß der Herzhypertrophie und der myokardialen Kontraktilität (ζ^{-1}) im Sinne einer Annäherung an die Verhältnisse bei normotonen WKY-Ratten nachweisbar waren.

Im Folgenden sollen diese Ergebnisse durch andere Untersuchungen bestätigt und eine mögliche Erklärung dafür gegeben werden:

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Aktomyosinmechanik ist die Aktivität der Myosin-ATPase: Da pro Querbrückenzyklus ein ATP-Molekül verbraucht wird (16) (vgl. Abb. 5), ist die Myosin-ATPase-Aktivität eine Funktion der Anzahl und der Geschwindigkeit der Querbrückenzyklen (90). In zahlreichen Hypertrophiestudien zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen myokardialer Kontraktionsgeschwindigkeit und der Aktivität der Myosin-ATPase (5, 6, 36, 48, 61, 67, 82, 85, 90).

Insbesondere Untersuchungen am linksventrikulären Myokard von SHR und WKY-Ratten ergaben, daß die Myosin-ATPase-Aktivität bei SHR niedriger ist, entsprechend der langsameren Kontraktionsgeschwindigkeit der isolierten Aktomyosinpräparate (62, 89). Da keine Unterschiede in der isometrischen Spannungsentwicklung und der Stiffness der Aktomyosinpräparate dieser Tiere bestehen (Abb. 15, 17), kann eine gleiche Anzahl von mit dem Aktinfilament in Wechselwirkung stehenden Querbrücken angenommen werden.

Zusammengenommen sprechen die biochemischen (niedrigere Myosin-ATPase-Aktivität) und die mechanischen Befunde (langsamere

Kontraktionsgeschwindigkeit, unveränderte isometrische Spannungsentwicklung und Stiffness) für eine langsamere Rotation der Myosinquerbrücken im Myokard hypertrophierter Herzen.

Untersuchungen des linksventrikulären Myosins der Ratte zeigten, daß dieses in den drei Isoenzymen V_1 , V_2 und V_3 vorliegt, wobei V_1 die höchste und V_3 die niedrigste Myosin-ATPase-Aktivität aufweist (38). Das Verteilungsmuster dieser Isoenzyme ist nicht konstant, sondern ändert sich entsprechend der hämodynamischen Belastung (Vitien, renaler Hochdruck, SHR) (58, 65, 85, 93). So ist bei SHR der Anteil des Isoenzyms V_3 etwa vierfach höher als bei normotonen WKY-Ratten (65).

Nachdem die antihypertensive Therapie bei den SHR unserer Versuchskollektive sowohl die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie als auch die Entstehung einer verlangsamten Kontraktion der Aktomyosinfasern weitgehend verhinderte, war zu erwarten, daß auch die Abnahme der myokardialen Myosin-ATPase-Aktivität durch die Therapie geringer geworden war. Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte deshalb das Myosin-Isoenzym-Muster der Herzen, aus denen die Papillarmuskel für unsere Versuche entnommen worden waren:

An einem mit Nifedipine behandelten Kollektiv konnte gezeigt werden (Abb. 20), daß nach Hypertrophieprävention der Anteil des "schnellen" Myosinisoenzyms V_1 (höchste ATPase-Aktivität) signifikant höher ist als im hypertrophierten Myokard unbehandelter Kontroll-SHR. Entsprechend war der Anteil des "langsamen" Isoenzyms V_3 im hypertrophierten Myokard unbehandelter SHR höher als unter den Bedingungen der Hypertrophieprävention und blutdrucksenkender Langzeittherapie (83).

Das Isoenzymmuster dieser Herzen entsprach damit mehr dem der Herzen normotoner Ratten.

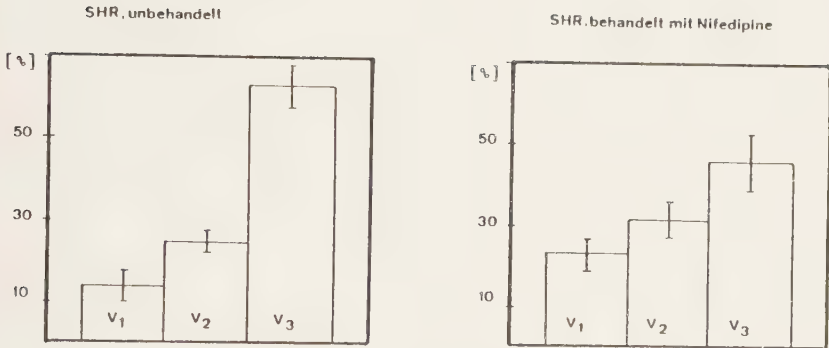


Abb. 20

Umverteilung der Myosinisoenzyme unter der antihypertensiven Therapie mit Nifedipine.

Unter der antihypertensiven Langzeittherapie von SHR mit Nifedipine kommt es zu einer Zunahme des Anteils der Myosinisoenzyme V₁ und V₂ bei gleichzeitiger Abnahme des Anteils von V₃.

		V ₁	V ₃
		(Anteil in %)	
SHR, unbehandelt	n=9	13 ± 4	63 ± 7
SHR, beh, mit Nifedipine	n=8	24 ± 6	46 ± 7
		p < 0,01	p < 0,01

(Nach Ringsgwandl, 106)

E. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie untersuchten wir die Auswirkungen einer anti-hypertensiven Langzeittherapie spontan hypertoner Ratten (SHR) auf den Herzmuskel, insbesondere auf dem subzellulären Niveau der kontraktilen Proteine.

SHR wurden von der 4. bis 55. Lebenswoche mit Metoprolol (M, 50 mg/kg/24h), Hydralazin (H, 15 mg/kg/24h), kombiniert mit Metoprolol und Hydralazin (M+H, Dosierungen w.o.), oder mit Nifedipine (N, 30 mg/kg/24h) behandelt. Unbehandelte SHR des gleichen Alters dienten als Kontrollen (K).

Körpergewicht (KG), linksventrikuläre Muskelmasse (LVMM) und systolischer Blutdruck (SB) wurden gemessen. Zur Analyse der myokardialen mechanischen und kontraktilen Eigenschaften wurden funktionell isolierte Aktomyosinpräparate aus den linksventrikulären Papillarmuskeln in einer entsprechenden Versuchsanordnung einer schnellen, rechteckförmigen Dehnung unterzogen. Diese ergab einen für jedes Präparat charakteristischen Spannungsverlauf, aus dem die entwickelte isometrische Spannung, die Faserstiffness und die Geschwindigkeitskonstante τ^{-1} der dehnungsinduzierten isometrischen Kontraktion als ein Maß für die Querbrückenrotationsgeschwindigkeit bestimmt wurden.

Durch die Therapie mit H, M+H und N konnte der SB signifikant gesenkt werden, unter der Therapie mit M zeigte sich nur eine geringe Abnahme (K 180, M 170, H 130, M+H 125 // K 210, N 150 // mmHg). Bei unter Behandlung unverändertem KG war die LVMM und damit die Relation LVMM/KG bei allen behandelten SHR geringer als bei den K (LVMM: K 1220, M 1070, H 1100, M+H 910 / K 1090, N 940 / mg // LVMM/KG: K 3.9, M 3.7, H 3.7, M+H 3.1 / K 3.3, N 2.8 / mg/g). Bei keinem Kollektiv fanden sich Unterschiede in der isometrischen Spannungsentwicklung und der

Stiffness der Aktomyosinpräparate, während τ^{-1} bei allen behandelten SHR gegenüber den unbehandelten erhöht war (K 16.5, M 18.9, H 18.0, M+H 17.3 / K 20.3, N 23.2 / sec^{-1}).

Daraus schließen wir, daß es durch eine antihypertensive Therapie von SHR neben einer Hypertonie- und Hypertrophieprophylaxe zu einer veränderten Aktomyosinmechanik kommt. Diese ist gekennzeichnet von einer erhöhten Geschwindigkeit der Querbrückenrotation (τ^{-1}), während sich kein Anhalt für eine veränderte Anzahl der in Wechselwirkung stehenden Querbrücken oder für eine unterschiedliche Spannungsentwicklung pro Querbrücke ergab. Ebenso blieb die myokardiale Ca-Ionen-Empfindlichkeit unverändert.

Sowohl SB wie LVMM bzw. LVMM/KG als auch die Aktomyosinmechanik der behandelten SHR entsprachen damit mehr der unbehandelten, normotonen WKY-Ratten. Als Ursache der Unterschiede in der Aktomyosinmechanik wird ein verändertes Myosinisoenzymmuster diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abbot R.H.:
 The effects of fibre length and calcium ion concentration on the dynamic response of glycerol extracted fibrillar muscle
 J.Physiol. 231, 195-208 (1973)
- 2 Abbot R.H., Steiger G.J.:
 Temperature and amplitude dependence of tension transients in glycerinated skeletal and insect fibrillar muscle
 J.Physiol. 266, 13-42 (1977)
- 3 Abbot R.H., Chaplain R.A.:
 Preparation and properties of the contractile element of insect fibrillar muscle
 J.Cell.Sci. 1, 311-330 (1966)
- 4 Alpert N.R., Mulieri L.A.:
 The partitioning of altered mechanics in hypertrophied heart muscle between the sarcoplasmic reticulum and the contractile apparatus by means of myothermal measurements
 Bas.Res.Card. 72, 153-159 (1977)
- 5 Alpert N.R., Hamrell B.B., Mulieri L.A.:
 Heart muscle mechanics
 Ann.Rev.Physiol. 41, 521-537 (1979)
- 6 Alpert N.R., Mulieri L.A., Litten R.Z.:
 Functional significance of altered myosin adenosine triphosphate activity in enlarged hearts
 Amer.J.Card. 44, 947-953 (1979)
- 7 Beinbrech G., Kuhn H.J., Herzig J.W., Rüegg J.C.:
 Evidence for two attached myosin cross-bridge states of different potential energy
 Cytobiol. 12, 385-396 (1976)
- 8 Bing O.H.L., Matsushita S., Fanburg B.L., Levine H.J.:
 Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy
 Circ.Res. 28 234-245

- 9 Brenner B.:
Indirekter Nachweis einer dehnungsinduzierten Ca^{++} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum glycerinisierte Skelett- und Herzmuskelpreparate
Bas.Res.Card. 74, 177-202 (1979)
- 10 Breuninger H.:
Methode zur unblutigen Messung des Blutdruckes an Kleintieren mit pharmakologischen Untersuchungen an der Ratte
Arzneimittelforschung 6, 222-225 (1956)
- 11 Bürger S.B., Strauer B.E.:
Left ventricular hypertrophy in chronic pressure load due to spontaneous essential hypertension I. Left ventricular function, left ventricular geometry, and wall stress
in: The heart in hypertension Hrsg. B.E.Strauer, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 13-36 (1981)
- 12 Bürger S.B., Strauer B.E.:
Left ventricular hypertrophy in chronic pressure load due to spontaneous essential hypertension II. Contractility of the isolated left ventricular myocardium, and left ventricular stiffness
in: The heart in hypertension Hrsg. B.E.Strauer, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 37-52 (1981)
- 13 Dancker P.:
The interaction of actin and myosin as the basic reaction in muscular contraction
Fortschr.Zool. 25, 1-71 (1978)
- 14 Ebashi S.:
Calcium ions and muscle contraction
Nature 240, 217-218 (1972)
- 15 Ebashi S., Ohtsuki J., Mihashi K.:
Regulatory proteins of muscle with special reference to troponin
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. (1973)
- 16 Eisenberg E., Hill T.L.:
A cross-bridge model of muscle contraction
Prog.Biophys.Mol.Biol. 33, 55-82 (1978)
- 17 Ellison C., Fairhurst A.S., Howell I.N., Jenden D.J.:
Calcium uptake in glycerol-extracted rabbit psoas muscle fibers: I. Biochemical properties and conditions for uptake
J.Cell.Comp.Physiol. 65, 133-140 (1965)

- 18 Elzinga C., Collins J.H.:
The amino acid sequence of rabbit skeletal muscle actin
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 37 (1973)
- 19 Embry R., Briggs A.H.:
Factors affecting contraction and relaxation in dog
glycerinated cardiac fibers
Am.J.Physiol. 210, 6-8 (1966)
- 20 Fairhurst A.S., Palus D.A., Jenden D.J.:
Uptake of calcium by glycerinated cardiac slices
Circ.Res. 21, 433-438 (1967)
- 21 Ford L.E., Huxley A.F., Simmons R.M.:
Tension responses to sudden length change in stimulated
frog muscle fibres near slack length
J.Physiol. 269, 441-515 (1977)
- 22 Gordon M.S., Brown A.L.:
Myofibrillar adenosine triphosphatase activity of human
heart tissue in congestive failure: Effects of Ouabain
and Calcium
Circ.Res. 18, 534-542 (1966)
- 23 Greaser M.L., Gergely J.:
Purification and properties of the components from tro-
ponin
J.Biol.Chem. 248, 2125-2133 (1973)
- 24 Griffiths P.J., Kuhn H.J., Güth K., Rüegg J.C.:
Rate of isometric tension development in relation to
calcium binding of skinned muscle fibres
Pflüg.Arch. 382, 165-170 (1979)
- 25 Güth K., Kuhn H.J.:
Stiffness and tension during and after sudden length
changes of glycerinated rabbit psoas muscle fibres
Biophys.Strct.Mech. 4, 223-236 (1978)
- 26 Gulati J. Podolsky R.J.:
Contraction transients of skinned muscle fibers: Effects
of calcium and ionic strength
J.Gen.Physiol. 72, 701-715 (1978)
- 27 Hamrell B.B., Alpert N.R.:
The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit
cardiac muscle in the absence of congestive heart fai-
lure: The contractile and series elastic elements
Circ.Res. 40, 20-25 (1977)

- 28 Hartshore O.J., Dreizen P.:
Studies on the subunit composition of troponin
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 37 (1973)
- 29 Heintz P.:
Mechanische Aktivierung und Deaktivierung der isolierten kontraktilen Struktur des Froschsartorius durch rechteckförmige und sinusförmige Längenänderungen
Pflüg.Arch. 333, 213-226 (1972)
- 30 Heintz P., Kuhn H.J., Rüegg J.C.:
Tension response to quick length changes of glycerinated skeletal muscle fibres from the frog and tortoise
J.Physiol. 237, 243-258 (1974)
- 31 Henry P.D., Gail G.A., Friedman W.F., Sobel B.E.:
Simultaneously measured isometric tension and ATP hydrolysis in glycerinated fibers from normal and hypertrophied rabbit heart
Circ.Res. 31, 740-749 (1972)
- 32 Herzig J.W., Herzig U.B.:
Effect of Ca-ions on contraction speed and force generation in glycerinated heart muscle
Symp.Biol.Hung. 17, 85-88
- 33 Herzig J.W.:
Vergleichende physiologische Studien zum Mechanismus der Dehnungsaktivierung quergestreifter Muskeln
Dissertation Heidelberg (1975)
- 34 Herzig J.W.:
Across-bridge model for inotropism as revealed by stiffness measurements in cardiac muscle
Bas.Res.Card. 73, 273-286 (1978)
- 35 Herzig J.W.:
Mechano-chemische Untersuchungen zum Mechanismus der Regulation der myokardialen Kraftentwicklung und Hypertrophie
Habilitation Heidelberg (1979)
- 36 Herzig J.W., Peterson J.W., Rüegg J.C., Solaro R.J.:
Vanadate and phosphate ions reduce tension and increase cross-bridge kinetics in chemically skinned muscle
Biochem.Biophys.Acta 672, 191-196 (1981)
- 37 Hill A.V.:
Methods of analysing the heat production of muscle
Proc.Roy.Soc. 124, 114-136 (1938)

- 38 Hoh J.F.Y., McGrath P.A., Hel P.T.:
Electrophoretic analysis of multiple forms of rat cardiac myosin: Effects of hypophysectomy and thyroxine replacement
J.Mol.Cell.Card. 10, 1953-1076 (1977)
- 39 Huxley H.E., Hanson J.:
Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation
Nature 173, 973-976 (1954)
- 40 Huxley A.F., Niedergerke R.:
Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibers
Nature 173, 971-973 (1954)
- 41 Huxley A.F.:
Muscle structure and theories of contraction
Prog.Biophys. 7, 255-318 (1957)
- 42 Huxley H.E.:
Electron microscope studies on the structure of natural and synthetic protein filaments from striated muscle
J.Molec.Biol. 7, 281-308 (1963)
- 43 Huxley H.E., Brown W.:
The low angle x-ray diagram of vertebrate striated muscle and its behaviour during contraction and rigor
J.Molec.Biol. 30, 383-434 (1967)
- 44 Huxley H.E.:
The mechanism of muscular contraction
Science 164, 1356-1366 (1969)
- 45 Huxley A.F., Simmons R.M.:
Proposed mechanism of force generation in striated muscle
Nature 233, 533-538
- 46 Huxley A.F., Simmons R.M.:
Mechanical transients and the origin of muscular force
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 37 (1973)
- 47 Jacob R., Kissling G.:
Left ventricular dynamics and myocardial function in Goldblatt hypertension of the rat
in: *The heart in hypertension* Hrg. B.E.Strauer, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 89-108 (1981)

- 48 Jacob R., Brenner B., Ebrecht G., Holubarsch C., Medugorac G.:
Elastic and contractile properties of the myocardium in experimental cardiac hypertrophy of the rat. Methodological and pathophysiological considerations
Bas.Res.Card. 75, 253-261 (1980)
- 49 Jewell B.R., Rüegg J.C.:
Oscillatory contraction of the insect fibrillar muscle after glycerol extraction
Proc.Roy.Soc.London B 164, 428-459 (1966)
- 50 Jonannot P., Hatt P.Y.:
Rat myocardial mechanics during pressure-induced hypertrophy development and reversal
Am.J.Physiol. 229, 355-364 (1975)
- 51 Julian F.J., Sollins K.R., Sollins M.R.:
A model for muscle contraction in which cross bridge attachment and force generation are distinct
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 37 (1973)
- 52 Julian F.J., Moss R.L.:
Effects of calcium and ionic strength on shortening velocity and tension development in frog skinned muscle fibres
J.Physiol. 311, 179-199 (1981)
- 53 Kannel W.B., Dawber T.R.:
Hypertensive cardiovascular disease
The Framingham Study. Hrsg. Onesti G., Kim K.E., Moyer J.H., Hypertension and Management, New York, Verlag Grune and Stratton (1973)
- 54 Katz A.M.:
Contractile proteins of the heart
Physiol.Rev. 50, 63-178 (1970)
- 55 Krueger J.W., Pollack G.H.:
Myocardial sarcomere dynamics during isometric contraction
J.Physiol. 251, 627-643 (1975)
- 56 Kuhn H.J.:
Cross bridge slippage induced by the ATP analogue AMP-PNP and stretch in glycerol-extracted fibrillar muscle fibres
Biophys.Struct.Mech. 4, 159-168 (1978)

- 57 Lais L.T., Rios L.L., Boutelle S., DiBona F.G., Brody M.J.:
Arterial pressure development in neonatal and young
spontaneously hypertensive rats
Blood Vessels 14, 277-284 (1977)
- 58 Lompre A.M., Schwartz K., d'Albis A., Lacombe G., Thiem N.
V., Swynghedauw B.:
Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart over-
load
Nature 282, 105-107 (1979)
- 59 Lowey S., Slater H.S., Weeds A.G., Baker H.:
Substructure of the myosin molecule I. Subfragments
of myosin by enzymic degradation
J.Molec.Biol. 42, 1-29 (1969)
- 60 Mannherz H.G., Goody R.S.:
The molecular basis of contractility Part I
Bas.Res.Card. 69, 88-104 (1974)
- 61 Maughan D., Low E., Litten R., Brayden J., Alpert N.:
Calcium-activated muscle from hypertrophied rabbit
hearts
Circ.Res. 44, 279-287 (1979)
- 62 Mayr G.W., Bürger S., Strauer B.E.:
Properties of myocardial myosin in left ventricular
hypertrophie due to spontaneous essential hypertension
in rats
in: *The heart in hypertension* Hrsg. B.E.Strauer, Springer
Verlag Berlin Heidelberg New York, 131-141 (1981)
- 63 McClellan G.B., Winegrad S.:
Membrane control of cardiac contractility
Nature 268, 261-263 (1977)
- 64 McGiff J.C., Quilley C.P.:
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a
suitable model of human essential hypertension
Circ.Res. 48, 455-463 (1981)
- 65 Mercadier J.J., Lompré A.M., Wisnewsky C., Samuel J.L.,
Bercovici J., Swynghedauw B., Schwartz K.:
Myosin isoenzymic changes in several models of rat car-
diac hypertrophy
Circ.Res. 49, 525-532 (1981)

- 66 Moisesescu D.G.:
Kinetics of reaction in calcium activated skinned
muscle fibres
Nature 262, 610-613 (1976)
- 67 Morkin E.:
Stimulation of cardiac myosin adenosine triphosphatase in thyrotoxicosis
Circ.Res. 44, 1-7 (1979)
- 68 Motz W., Strauer B.E.:
Hemodynamics and left ventricular geometry in hypertensive heart disease: The role of pharmacological prevention of cardiac hypertrophy
Bas.Res.Card. im Druck (1983)
- 69 Motz W., Strauer B.E.:
Nifedipine in the long-term management of hypertensive heart disease
Hypertension 5(supp II), II39-II44 (1983)
- 70 Netter H.:
Theoretical Biochemistry
Verlag Oliver & Boyd Edinburgh, 155 (1969)
- 71 Okamoto K., Aoki K.:
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats
Jap.Circ.J. 27, 282-293 (1963)
- 72 Pease D.C., Jenden D.J., Howell J.N.:
Calcium uptake in glycerol extracted rabbit psoas muscle fibers II. Electron microscopic localisation of uptake sites
J.Cell.Comp.Physiol. 65, 141-154 (1965)
- 73 Perry S.V.:
The structure and interactions of myosin
Prog.Biophys.Molec.Biol. 17, 325-381 (1967)
- 74 Pfeffer M.A., Frohlich E.D.:
Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rat
Circ.Res. 32.33, Suppl. I, I28-I35 (1973)
- 75 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fishbein M.C., Frohlich E.D.:
Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat
Am.J.Physiol. 237, H461-H468 (1979)

- 76 Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Fletcher P., Braunwald E.:
Alterations of cardiac performance in rats with estab-
lished spontaneous hypertension
Am.J.Card. 44, 994-998 (1979)
- 77 Podolsky R.J., Nolan:
Muscle contraction, crossbridge kinetics and the Fenn
effect
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 37 (1973)
- 78 Potter J.D., Gergely J.:
Troponin, Tropomyosin, and Actin interactions in the Ca²⁺
regulation of muscle contraction
Biochemistry 13, 2697-2703 (1974)
- 79 Pringle J.W.S.:
Stretch activation of muscle: Function and mechanism
Proc.Roy.Soc.LondonB 201, 107-130 (1978)
- 80 Reedy M.K., Holmes K.C., Tregear R.T.:
Induced changes in orientation of the cross-bridges of
glycerinated insect flight muscle
Nature 207, 1276-1280 (1965)
- 81 Reilly P.J., Cooksey J.D.:
Cardiac energy stores and creatine in experimental car-
diac hypertrophy
Proc.Roy.Soc.Exper.Biol.Med. 161, 193-198 (1979)
- 82 Resink T.J., Gevers W., Noakes T.D., Opie L.H.:
Increased cardiac myosin ATPase activity as a biochemi-
cal adaptation to running training: Enhanced response
to catecholamines and a role for myosin phosphorylation
J.Nol.Cell.Card. 13, 679-694 (1981)
- 83 Ringsgwandl G., Motz W., Meyrl H., Schneider A., Schwartz
K., Strauer B.E.:
Rapid transient analysis of myosin cross bridge kine-
tics in hypertrophied hearts
im Druck (1984)
- 84 Rüegg J.C., Steiger G.J., Schädler M.:
Mechanical activation of the contractile system in ske-
letal muscle
Pflüg.Arch. 319, 139-145 (1970)
- 85 Rupp H.:
The adaptive changes in the isoenzyme pattern of myosin
from hypertrophied rat myocardium as a result of pres-
sure overload and physical training
Bas.Res.Card. 76, 79-88 (1981)

- 86 Saeki Y., Sagawa K., Suga H.:
Transient tension responses of heart muscle in Ba^{2+} con-
tracture to step length changes
Am.J.Physiol. 238, H340-H347 (1980)
- 87 Sachs L.:
Angewandte Statistik
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 209-216(1974)
- 88 Schädler M., Steiger G.J., Rüegg J.C.:
Mechanical activation and isometric oscillation in in-
sect fibrillar muscle
Pflüg.Arch. 330, 217-229 (1971)
- 89 Schneider A.:
Untersuchungen zur Querbrückenmechanik am Herzmuskel nor-
motoner und spontan hypertoner Ratten
Dissertation München (1982)
- 90 Scheuer J. Bhan A.K.:
Cardiac contractile proteins. Adenosine Triphosphatase
activity and physiological function
Circ.Res. 45, 1-12 (1979)
- 91 Schwartz K., Bouveret P., Sebag C., Leger J., Swynghedauw B.:
Immunochemical evidence for the species-specificity of mam-
malian cardiac myosin and heavy meromyosin
Biochem.Biophys.Acta 425, 24-36 (1977)
- 92 Schwartz K., Mercadier J.J., Lompre A.M., d'Albis A., La-
combe G., Thiem N.V., Samuel J.L., Swynghedauw B.:
Un nouveau mécanisme d'adaptation aux surcharges mécani-
ques, le changement isozymique de la myosine
Arch.Mal.Coeur 6, 599-608 (1980)
- 93 Schwartz K., Lecarpentier Y., Martin J.L., Lompre A.M.,
Mercadier J.J., Swynghedauw B.:
Myosin isoenzymic distribution correlates with speed of
myocardial contraction
J.Mol.Cell.Card. 13, 1071-1075 (1981)
- 94 Sen S., Tarazi R.C., Khairallah P.A., Bumpus F.M.:
Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats
Circ.Res. 35, 775-781 (1974)
- 95 Sen S., Tarazi R.C., Bumpus F.M.:
Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy
Cardiovasc.Res. 11, 427-433 (1977)

- 96 Sen S., Bumpus F.M.:
Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats
Am.J.Card. 44, 954-958 (1979)
- 97 Steiger G.J.:
Stretch activation and myogenic oscillation of isolated contractile structures of heart muscle
Pflüg.Arch. 330, 347-361 (1971)
- 98 Steiger G.J.:
Mechanische Experimente an Herzmuskelpräparaten. Kontraktionskinetik und autoregulative Eigenschaften des funktionell isolierten Aktomyosinsystems
Habilitation Bochum (1973)
- 99 Steiger G.J.:
Tension transients in extracted rabbit heart muscle preparations
J.Mol.Cell.Card. 9, 671-685 (1977)
- 100 Steiger G.J.:
Stretch activation and tension transients in cardiac, skeletal and insect flight muscle
in: Insect flight muscle Hrsg. R.T.Tregeat, Amsterdam North Holland, 221-268 (1977)
- 101 Steiger G.J., Brady A.J., Tan S.T.:
Intrinsic regulatory properties of contractility in the myocardium
Circ.Res. 42, 339-350 (1978)
- 102 Strauer B.E., Tauchert M.:
Evidence for an inefficient energy utilization in cardiac hypertrophy. Studies on the isolated human ventricular myocardium
Klin.Wschr. 51, 322-326 (1973)
- 103 Strauer B.E.:
Das Hochdruckherz
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, (1979)
- 104 Strauer B.E.:
Hypertensive heart disease
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, (1980)
- 105 Swynghedauw B., Leger J.J., Schwartz K.:
The myosin isoenzyme hypothesis in chronic heart overloading
J.Mol.Cell.Card. 8, 915-924 (1976)

- 106 Thorson J.W., White D.C.S.:
Distributed representations for actomyosin interaction
in the oscillatory contraction of muscle
Biophys.J. 9, 360-390 (1969)
- 107 Trippodo N.C., Frohlich E.D.:
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man
and rat
Circ.Res. 48, 309-319 (1981)
- 108 Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-
hypertensive Agents
Effects of treatment on mortality in hypertension: re-
sults in patients with diastolic blood pressure avera-
ging 115 through 129 mmHg
JAMA 202, 1143-1152 (1967)
- 109 Weiss L., Lundgren Y.:
Left ventricular hypertrophy and its reversibility in
young SHR
Cardiovasc.Res. 12, 635-638 (1978)
- 110 White A., Handler P., Smith E.L., Hill R.L., Lehmann J.R.:
Principles of Biochemistry
Verlag McGraw Hill Koyakusha LTD Tokyo, 6.Aufl. (1978)
- 111 White D.C.S., Thorson J.:
The kinetics of muscle contraction
Prog.Biophys.Mol.Biol. 27, 173-255 (1973)
- 112 White H.D., Taylor E.W.:
Energetics and mechanism of actomyosin adenosine tri-
phosphatase
Biochem. 15, 5818-5826 (1976)
- 113 Yamamoto T., Herzig J.W.:
Series elastic properties of skinned muscle fibres in
contraction and rigor
Pflüg.Arch. 373, 21-24 (1978)
- 114 Young M.:
Evidence for three identical catalytic sites per myo-
sin molecule
J.Biochem.Chem. 242, 2790-2792 (1967)

G. LEBENSLAUF

Geboren am 8.Juni 1956 in Bad Aibling/Obb. als drittes Kind
des Müllers Friedrich Meyrl und seiner Ehefrau Anna, geb.
Kurz.

Schulbildung 1962 - 1967 Volksschule Bad Aibling
1967 - 1976 Finsterwalder Gymnasium Rosenheim,
math. - naturwis. Zweig
Juni 1976 Reifeprüfung

Bundeswehr Juli 1976 bis September 1977 Grundwehrdienst in
Brannenburg.

Hochschulausbildung Vom Wintersemester 1977 bis zum Winterse-
mester 1983 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maxi-
milians-Universität München
August 1979 Ärztliche Vorprüfung
August 1980 I.Teil der Ärztlichen Prüfung
August 1982 II.Teil der Ärztlichen Prüfung
Oktober / November 1983 III.Teil der Ärztlichen Prüfung
Approbation als Arzt am 28. November 1983

Weiterbildung Seit dem 1.Februar 1984 tätig als Assistenzarzt
am Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin im
Klinikum Bamberg, Chefarzt Priv.Doiz.Dr. J.Plötz.

